



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Livtency (maribawir)

we wskazaniu:

leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT)

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 12/2023

Data ukończenia: 13.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	13
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	20
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	24
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	27
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	27
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	28
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	29
3.6 Horizon scanning.....	30
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	32
4.1 Szacowanie wielkości populacji	32
4.1.1. Opis metodyki	32
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	33
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	33
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	35
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	35
5.2 Opis badań	35
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	42
5.4 Ocena jakości badań.....	46
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	46
5.4.2. Opis komparatora.....	47
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	47
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	49
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	49
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	49
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	49
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	51

6.1	Ocena skuteczności klinicznej	51
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	59
6.3	Podsumowanie siły interwencji	63
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	65
7.1	Dane wejściowe do modelu	65
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	65
7.2.1.	Założenia	65
7.2.2.	Dane wejściowe	65
7.2.3.	Wyniki	66
7.3.	Model farmakoekonomiczny	68
7.3.1.	Założenia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.3.2.	Dane wejściowe	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.3.3.	Wyniki	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	72
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	77
8.3.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	77
8.4.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	77
8.5.	Niepewność dodatkowych danych	77
8.6.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	77
8.7.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	77
8.8.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	77
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	78
9.3.	Populacja docelowa	78
9.4.	Wskaźniki oceny efektywności	78
9.5.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	78
10.	PIŚMIENNICTWO	79
11.	ZAŁĄCZNIKI	82
11.3.	Załącznik 1	82
11.4.	Załącznik 2	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
11.5.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

WYKAZ SKRÓTÓW

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BTS	ang. <i>British Transplantation Society</i>
CAD	dolar kanadyjski
CADTH	ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CED Ontario	ang. <i>The Committee to Evaluate Drugs Ontario</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
csCMV	istotny klinicznie wirus cytomegalii (ang. <i>clinically significant cytomegalovirus</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GBP	funt szterling
GGN, ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de santé</i>
HCMV	ludzki cytomegalowirus (ang. <i>human cytomegalovirus</i>)
Hgb	hemoglobina
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HSV	wirus opryszczki pospolitej (ang. <i>herpes simplex virus</i>)
IAT	leczenie przypisane przez badacza (ang. <i>investigator-assigned therapy</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IDCOP	ang. <i>American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice</i>
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IRT	technologia interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i>)
IVIg	immunoglobulina ludzka normalna dożylna
IXRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych i internetowych (ang. <i>interactive voice and web response system</i>)
KE	Komisja Europejska
LLOQ	dolną granicę oznaczalności (ang. <i>lower limit of quantification</i>)
LSZ	leczenie szpitalne
MBV	maribawir (ang. <i>maribavir</i>)
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
n-csCMV	nieistotny klinicznie wirus cytomegalii (ang. <i>non-clinically significant cytomegalovirus</i>)
NICE	ang. <i>National Institute For Health And Care Excellence</i>
OTC	ang. <i>over-the-counter</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTEILCHZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
PTLD	potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne
QALYs	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
qPCR	ilościowa reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>quantitative polymerase chain reaction</i>)

RAS	substytucja aminokwasowa związana z opornością (ang. <i>resistance-associated amino acid substitution</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RoB	ang. <i>Risk of Bias</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consotrium</i>
SOT	przeszczepienie narządu litego (ang. <i>solid organ transplantation</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TESAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent serious adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VCAs	alloprzeszczepy unaczynionych kompozytów tkankowych (ang. <i>vascularized composite allotransplants tissue</i>)
VZV	wirus ospy wietrznej (ang. <i>Varicella-zoster virus</i>)
WTP	próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>)
YLD	Lata życia z niepełnosprawnością (ang. <i>Years Lived with Disability</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
β-HCG	beta gonadotropina kosmówkowa

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Livtency (maribawir), 200 mg, tabletki powlekane

Kod ATC: L01XC41 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Produkt leczniczy posiada status leku sierocego. Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady:

- Zapobieganie chorobie wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 18.12.2007 r., EU/3/07/519.
- Leczenie choroby wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 07.06.2013 r., EU/3/13/1133.

Zalecana dawka produktu leczniczego LIVTENCITY to 400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30–100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu, czy zapalenie siatkówki.

Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40–80% przypadków. Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biociców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Wytyczne praktyki klinicznej

Przeanalizowano pięć dokumentów wytycznych klinicznych. Większość odnalezionych dokumentów pochodzi z okresu poprzedzającego zakończenie badania rejestracyjnego dla ocenianego wskazania (2020 r.). W wytycznych brytyjskich *British Transplantation Society* (BTS 2022), które dotyczą infekcji i choroby CMV po przeszczepie narządów litych wskazano jedynie, że w badaniach trzeciej fazy oceniano zastosowanie maribawiru w leczeniu niereagującego lub opornego na leczenie zakażenia CMV po przeszczepieniu narządów litych i stwierdzono, że jest on lepszy od gancyklowiru, cydofowiru i foskarnetu. Nie zawarto jednak bezpośredniego zalecenia.

W wytycznych *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* (IDCOP 2019) wskazuje się, że w przypadku niereagującej lub opornej choroby CMV leczenie maribawirem jest opcją w ramach udziału w badaniach klinicznych.

W zaleceniach postępowania w zakażeniach CMV Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (Pokorska-Śpiewak 2016) wspomniano, że maribawir jest jednym z nowych leków stosowanych w zapobieganiu chorobie CMV.

W przypadku zakażenia wirusem CMV wskazywane, możliwe opcje to: gancyklowir (*i.v.*), walgancyklowir, foskarnet, cydofowir.

Dla pacjentów z chorobą niereagującą lub oporną na ww. leki, możliwe opcje wymieniane w wytycznych to: maribawir, letermowir (po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych), leflunomid i artesunat (oba leki wg wytycznych ECIL 2017, poza wskazaniami rejestracyjnymi).

Substancja czynna cydofowir, zalecana przez wytyczne jako jedna z podstawowych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie posiada aktualnie w tym wskazaniu rejestracji na terenie Unii Europejskiej.

Cydofowir jest dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej w: Hiszpanii, Niemczech, Irlandii Pn., Belgii, Francji oraz Niderlandach we wskazaniu obejmującym pacjentów zakażonych HIV z zakażeniem CMV. Foscarnet, który również jest opisywany jako jedna z głównych opcji, jest zarejestrowany do stosowania w zagrażającej życiu lub wzrokowi chorobie wywołanej przez CMV jedynie u pacjentów z AIDS, co nie pokrywa się z ocenianym wskazaniem.

Należy podkreślić, że opisane wytyczne dotyczą różnych wskazań – zalecenia są kierowane osobno do populacji po przeszczepie narządów litych i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto istnieją rekomendacje ogólnie traktujące zakażenia i chorobę CMV bez wyszczególniania populacji po przeszczepach. W związku z tym należy brać pod uwagę rozbieżności pomiędzy wskazaniami, które obejmują dostępne wytyczne kliniczne a ocenianym wskazaniem i populacją badań rejestracyjnych.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT były dwie substancje czynne: walgancyklowir i letermowir.

Substancja czynna walgancyklowir oceniona została we wskazaniach dotyczących zarówno profilaktyki, jak i leczenia zakażenia CMV wśród pacjentów po przeszczepie narządów, tkanek lub komórek. Ponadto jedna ocena dotyczyła finansowania walgancyklowiru w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego o etiologii wirusowej.

Letermowir zaś oceniany był we wskazaniu: zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa po allogenicznych przeszczepach komórek macierzystych (HSCT).

Oceny przedstawione w przeglądzie dotyczą populacji zbliżonych do ocenianej w niniejszym raporcie, tj. leczenie zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), jednakże bez uwzględnienia oporności na inne leki przeciwwirusowe (gancyklowir, cydofowir lub foscarnet) – w przypadku walgancyklowiru oraz uwzględniając jedynie pacjentów po allogenicznych przeszczepach komórek macierzystych (HSCT) – w przypadku letermowiru.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych przez EPAR, wytyczne kliniczne i badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego w Polsce refundowane są dwie substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: walgancyklowir,
- w ramach programu lekowego: letermowir (opcja jedynie dla pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych).

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej, wyznaczona na podstawie średniej rocznej liczby przeszczepów narządów litych i komórek krwiotwórczych oraz wartości prawdopodobieństwa zakażenia CMV, wynosi ok. 1 210 (zakres: 740-1680 osób). Biorąc pod uwagę przyjęte założenia, liczba ta przyjmie taką samą wartość w pierwszym, w drugim roku i w kolejnych latach.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- możliwą zmienność liczby wykonywanych przeszczepów;
- szeroki zakres ryzyka zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie;
- wpływ zastosowania prewencji przed przeszczepem;
- szerokie wskazanie rejestracyjne, obejmujące zróżnicowaną populację;
- założenie, że wszyscy pacjenci zakażeni CMV po przeszczepie, którzy mogą kwalifikować się do leczenia, przejdą pełne leczenie ocenianą technologią w tym samym roku, w którym wykonano przeszczep.

Przedstawione oszacowania dotyczą ogólnej rocznej liczby pacjentów po przeszczepie, u których rozwinię się zakażenie/choroba CMV. Należy mieć na uwadze, że ze względu na dostępność innych opcji terapeutycznych i brak jednoznacznych zaleceń, część z nich może przejść terapię anty-CMV z zastosowaniem innych leków, co może istotnie wpływać na wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia maribawirem.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Livtency, w tym 1 badanie porównujące maribawir z leczeniem przypisanym przez badacza (ang. *investigator-assigned therapy*, IAT) (badanie fazy 3 –

SHP620-303), 1 badanie porównujące różne dawki maribawiru ze standardową dawką walgancyklowiru (badanie fazy 2 – SHP620-203) i 1 badanie, które porównywało ze sobą trzy różne dawki maribawiru (badanie fazy 2 – SHP620-202).

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiru i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przeprowadzania dla niego oceny jakości. Pozostałe badania oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0.

Badanie SHP620-303 (SOLSTICE) oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 3 z nich przypisano pewne zastrzeżenia w zakresie błędu systematycznego, a 2 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. W badaniu SHP620-203 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wykazujące pewne zastrzeżenia.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie liczby pacjentów z potwierdzonym klirensiem wirerii CMV w krwi lub w osoczu. Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pacjentów nie stanowiły pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

Głównymi ograniczeniami zidentyfikowanym przez Agencję były liczne odstępstwa od protokołu głównego badania rejestracyjnego. Do protokołu wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów. Definiowanie oporności (ang. *refractory*) w badaniu SOLTICE było niezgodne z przyjętymi na świecie standardami. Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność, a ponadto, do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia. Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki oraz wskazują na niski poziom wiarygodności badania.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiru i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

W analizowanym głównym badaniu rejestracyjnym leku Livtency wykazano wyższość ocenianej technologii nad komparatorem zarówno w zakresie pierwszorzędowego jak i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, w analizie, która uwzględniała wyniki pacjentów niezależnie, czy leczenie było podawane do końca 8 tygodnia badania, czy wcześniej zostało przerwane.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że odsetek pacjentów osiągających potwierdzony klirens wirerii CMV w 8. tygodniu badania był wyższy w grupie MBV w porównaniu z grupą IAT (56% w porównaniu z 24%, skorygowana różnica: 32,8% (95%CI: 22,80; 42,74, $p < 0,001$).

W przypadku wyniku dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykazano, że więcej pacjentów w grupie otrzymującej maribawir uzyskało klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w tygodniu 8, z utrzymaniem tego efektu w tygodniu 16 w porównaniu z pacjentami w grupie IAT (odpowiednio 19% vs 10%). Skorygowana różnica w odsetku osób odpowiadających na leczenie pomiędzy grupami wynosiła 9,5% (95%CI: 2,02; 16,88), $p = 0,013$.

Nie zaobserwowano wpływu maribawiru na śmiertelność. Podobny odsetek pacjentów w obu ramionach badania zmarł w trakcie jego trwania (maribawir: 27 [11,5%] pacjentów; IAT: 13 [11,1%] pacjentów). Mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie maribawiru w porównaniu z grupą IAT.

Nawrót zakażenia CMV po zaprzestaniu terapii był częstszy u pacjentów leczonych maribawirem. Nawrót wirerii CMV w trakcie badania obserwowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich 18% w grupie leczonej maribawirem miało nawrót wirerii CMV podczas leczenia w porównaniu z 12% w grupie IAT. Nawrót wirerii CMV podczas okresu obserwacji wykazano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie IAT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR można wnioskować, iż brak jest dowodów na istotnie klinicznie większą skuteczność maribawiru w stosunku do IAT. Uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki mogą być skutkiem nietolerancji opcji leczenia przypisanej w ramach IAT, czego przykładem jest umieszczenie 57% pacjentów wykazujących oporność na gancyklowir/walgancyklowir w grupie przyjmujących właśnie te leki.

W badaniu wspierającym (SHP620-203) nie wykazano wyższości maribawiru nad przyjętym komparatorem.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania SHP620-303 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję, tj. maribawir 97,4% zgłosiło zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia,

a 60,3% doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowaniem leku. W grupie osób stosujących komparator, tj. leczenie przypisane przez badacza: (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir) 91,4% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 49,1% zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38,5% uczestników badania przyjmujących maribawir i u 37,1% leczonych IAT. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano wśród 6 (5,2%) osób leczonych IAT oraz 16 (6,8%) osób leczonych maribawirem. 7,3% pacjentów przyjmujących maribawir oraz 7,8% pacjentów przyjmujących leki przypisane przez badacza (IAT) zaprzestało uczestnictwa w badaniu klinicznym (ang. *study discontinuation*) w następstwie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia.

Większość zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym związana była z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami układu nerwowego (związanymi z zaburzeniami zmysłu smaku), a także zaburzeniami w badaniach diagnostycznych, zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Ze względu na istotne ograniczenia związane z punktami końcowymi badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency analitycy Agencji odstąpili od wykonania analizy farmakoekonomicznej. Oszacowano jednak roczny koszt terapii na podstawie danych o cenie hurtowej Livtency w Norwegii, pozyskanej z bazy EURYPID. Oszacowany roczny koszt leczenia wyniósł ok. [redacted]. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Livtency, typowy przebieg leczenia zakłada jednorazową terapię trwającą 8 tygodni, jednak czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta, więc istnieje możliwość dłuższego/krótszego okresu leczenia lub powtórnego zastosowania leku, co mogłoby wiązać się ze zmianą kosztów. Oszacowano także koszty leczenia komparatorami znajdującymi się aktualnie na liście refundacyjnej – walgancyklowirem i letermowirem. Letermowir nie stanowił opcji, do której porównywano maribawir w badaniach klinicznych jednak uwzględniono tę substancję w szacowaniu kosztów, ponieważ jest wskazywany przez wytyczne i refundowany w Polsce w leczeniu CMV u pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Koszty inkrementalne w porównaniu do walgancyklowiru wyniosły ok. [redacted]

[redacted] a w porównaniu do letermowiru ok. [redacted]. Należy jednak podkreślić, że wskazanie refundacyjne letermowiru obejmuje jedynie pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych, natomiast walgancyklowir jest opcją alternatywną tylko dla części ocenianego wskazania, tj. w terapii wyprzedzającej (ang. *pre-emptive treatment*).

Z uwagi na to, że wytyczne kliniczne wskazują cydofowir i foskarnet jako opcje leczenia w ocenianym wskazaniu, oszacowano koszty terapii tymi substancjami. Nie są one aktualnie zarejestrowane w Unii Europejskiej w ocenianym wskazaniu, jednak istnieje możliwość ich finansowania w zastosowaniu off-label w mechanizmach RDTL, importu docelowego lub w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszty inkrementalne w porównaniu do terapii cydofowirem wynoszą ok. [redacted], a w porównaniu do terapii foskarnetem ok. [redacted].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Livtency odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Kanada i Wielka Brytania).

Obie z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2023 i CADTH 2022) wydają decyzje warunkowo pozytywne, przy czym CADTH dla stosowania maribawiru w leczeniu zakażenia CMV i choroby CMV, natomiast NICE jedynie w leczeniu zakażenia CMV, nie wydając decyzji dla stosowania w leczeniu choroby CMV. Zarówno NICE, jak i CADTH wskazują na zbyt wysoki koszt terapii maribawirem i konieczność jego obniżenia, co stanowi warunek do rekomendacji pozytywnej.

W rekomendacjach NICE i CADTH zwraca się głównie uwagę na dowody kliniczne sugerujące większą skuteczność maribawiru niż dotychczas stosowanych leków przeciwwirusowych u pacjentów z zakażeniem CMV. Autorzy rekomendacji NICE 2023 dodają, że dowody kliniczne obarczone są niepewnością ze względu na sposób przeprowadzenia badania, jednak ze względu na obecnie ograniczone możliwości leczenia oraz wyniki szacunków efektywności kosztowej, stosowanie maribawiru w leczeniu zakażenia CMV jest przez NICE zalecane.

Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Livtency odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: brytyjską oraz kanadyjską.

W analizie przedstawionej przez sponsora dla CADTH, leczenie produktem Livtency zdominowało leczenie przypisane przez badacza (IAT): przedstawiono efekty inkrementalne na poziomie 0,17 QALY przy niższych kosztach dla maribawiru w porównaniu do komparatora. Z kolei CADTH zidentyfikowało dużo niepewności w zaprezentowanym modelu i w wyniku reanalizy obliczono, że zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z uzyskaniem mniejszego efektu inkrementalnego (0,02 QALY) oraz poniesieniem dodatkowych kosztów (7 429 CAD [≈22 925,15 PLN]). ICUR oszacowany przez CADTH wyniósł 403 089 CAD/QALY (≈1 243 892,35 PLN/QALY). CADTH wykazała, że przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 tys. CAD (≈154 295 PLN) na QALY, maribawir byłby uznany za opłacalny w porównaniu do IAT przy obniżeniu ceny o 4,5%. W analizie wrażliwości wskazano, że wyniki były najbardziej zależne od kosztu maribawiru, kosztu podawania dożylnego, kosztu nabycia leku IAT, a następnie eliminację wirusa i prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

Według NICE zastosowanie ocenianej technologii wiązało się z następującymi wynikami: efekty inkrementalne wyniosły 0,131 QALY, koszty inkrementalne wyniosły 2 004 GBP (≈10 775,91 PLN) a wskaźnik ICUR wyniósł 15 337 GBP/QALY (≈82 470,12 PLN/QALY). W oparciu o przeprowadzone symulacje probabilistyczne dla ICUR, prawdopodobieństwo, że maribawir będzie opłacalny kosztowo w porównaniu z IAT wynosi 51,83% przy progu gotowości do zapłaty (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 20 000 GBP (≈107 544 PLN) oraz 61,72% przy progu WTP wynoszącym 30 000 GBP (≈161 316 PLN).

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Ograniczenia materiału dowodowego mogą wpływać na niepewność wnioskowania. Najistotniejsze ograniczenia to:

- Niska liczebność próby.
- Wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora.
- Brak porównania wyników w podziale na poszczególne substancje podawane w ramieniu kontrolnym.
- Brak zaślepienia.
- Definiowanie oporności (ang. *refractory*) niezgodne z przyjętymi na świecie standardami;
- Do protokołu badania wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów.
- Do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia.
- Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność.
- Zidentyfikowano liczne dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów.
- Testy stosowane w laboratorium centralnym wykazywały niższą czułość w stosunku do testów używanych w laboratoriach lokalnych.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Livtency, 200 mg, tabletki powlekane
Substancja czynna	maribawir
Oceniane wskazanie	Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT). ICD-10: B25 – Cytomegalia ICD-11: 1D82 – Cytomegalia
Kryteria diagnostyczne	Brak
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego LIVTENCITY to 400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Maribawir jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97. Inhibicja UL97 występuje w fazie replikacji wirusowego DNA, co powoduje zahamowanie kinazy serynowo-treoninowej UL97 poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania ATP z miejscem wiązania ATP kinazy, bez wpływu na proces dojrzewania konkatemera, znosząc działanie fosfotransferazy hamującej replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację DNA CMV oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe stosowane ogólnie, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J05AX10
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady: <ul style="list-style-type: none">• Zapobieganie chorobie wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 18.12.2007 r., EU/3/07/519• Leczenie choroby wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 07.06.2013 r., EU/3/13/1133
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	09 listopada 2022 r. – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Livtency, 200 mg, tabletki powlekane – EU/1/22/1672/001 Livtency, 200 mg, tabletki powlekane – EU/1/22/1672/002 Livtency, 200 mg, tabletki powlekane – EU/1/22/1672/003
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 3 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Irlandia

Źródło: ChPL Livtency.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i));
- Glikolan sodowy skrobi;
- Magnezu stearynian (E470b);

- Alkohol poliwinylowy (E1203);
- Makrogol (glikol polietylenowy) (E1521);
- Tytanu dwutlenek (E171);
- Talk (E553b);
- Lak aluminiowy z błękitem brylantowym FCF (UE) (E133).

Jednoczesne podawanie z gancyklowirem lub walgancyklowirem.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjenci leczeni maribawirem powinni mieć udokumentowane zakażenie CMV po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub przeszczepieniu narządu litego i/lub wykazywać brak reakcji na wcześniejsze leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, cydofowirem lub foskarnetem.

Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia u kobiet należy wykonać test ciążowy.

UWAGI ANALITYKÓW:

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Livtency wskazuje się na możliwość wykonania badań genetycznych w kierunku wykrycia oporności na maribawir, tj. genotypowania pUL27 oraz analizy fenotypowej rekombinatów pUL27 i pUL97. Badania te w Polsce nie podlegają refundacji. W głównym badaniu rejestracyjnym dla ocenianego leku oporność na maribawir przed rozpoczęciem terapii wykazano u zaledwie 4 pacjentów (ok. 1% badanych).

Badania przy kwalifikacji do konsultacji z ekspertami klinicznymi:

- *Genotypowanie pUL27 oraz analiza fenotypowa rekombinatów pUL27 i pUL97 w kierunku wykrycia oporności na maribawir.*

2.2.1.2 Monitorowanie

Badania diagnostyczne w trakcie i/lub po zakończeniu leczenia:

- Należy obserwować stężenie DNA CMV i badać mutacje oporności u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie.
- W przypadku jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych: takrolimusu, cyklosporyny, ewerolimusu lub sirolimusu z maribawirem, należy często monitorować stężenia leków immunosupresyjnych w trakcie leczenia maribawirem, zwłaszcza po rozpoczęciu i po odstawieniu maribawiru, i w razie potrzeby, po dostosowaniu dawki.
- W przypadku jednoczesnego stosowania digoksyny należy obserwować jej stężenie w surowicy.
- Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem zdarzeń związanych z rozuwastatyną, zwłaszcza występowania miopatii i rbdomiolizy.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Livtency, tj. leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Inne choroby zakaźne (A20-A28.9, A31-A39.9, A42-A44.9, A48-A48.0, A48.2-A49.9, A65-A65.0, A69-A69.1, A74, A74.8-A74.9, A81-A81.9, A83-A85.2, A85.8-A86.0, A87-A89.0, B00-B06.9, B10-B10.89, B15-B19.9, B25-B27.99, B33, B33.3-B34.9, B37-B37.2, B37.5-B47.1, B47.9-B49, B58-B59, B94, B94.1-B95.0, B95.2-B96, B96.2-B97.2, B97.29-B97.39, B97.7-B97.8, B97.89, B99-B99.9, D70.3, D86.81, D89.3, F02.1, F07.1, G00-G09.9, G14-G14.6, I00, I02, I02.9, I96-I96.9, I98.1, J85-J85.0, J85.2-J85.3, J86-J86.9, K75.0, K75.3, K76.3, M49.1, M89.6-M89.69, P35-P35.9, P37, P37.2, P37.5-P37.9, R02-R02.9, U82-U84, U85-U89, Z11, Z11.2, Z11.5-Z11.59, Z11.8-Z11.9, Z16-Z16.39, Z20, Z20.4-Z20.5, Z20.8-Z20.9, Z22-Z22.0, Z22.2-Z22.39, Z22.5-Z22.9, Z23.3-Z23.7, Z24.0-Z24.1, Z24.4-Z25.0, Z83.1). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 2 270,8/100 tys. ludności (95% CI: 2 131,7-2 311,5) nowych przypadków, chorobowość związana z: Inne choroby zakaźne wynosiła odpowiednio 534,3/100 tys. ludności (95% CI: 470,1-534,3) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 19 428,4 (15 287,9 - 24 730,1);
 - Kobiety: 8 494,6 (6 602,5 - 11 159,5);
 - Mężczyźni: 10 933,8 (8 412,6 - 14 297,6).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 12 497,7 (9 469,2 - 17 503,7);
 - Kobiety: 4 754,1 (3 521,0 - 7 385,6);
 - Mężczyźni: 7 743,7 (5 587,4 - 11 032,0).
- Lata życia z niepełnosprawnością YLD (Lata życia z niepełnosprawnością; ang. *Years Lived with Disability*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 6 930,7 (4 621,0 - 9 879,6);
 - Kobiety: 3 740,5 (2 474,4 - 5 386,2);
 - Mężczyźni: 3 190,2 (2 156,4 - 4 617,2).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca przedstawia Tabela 2.



Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu innych chorób zakaźnych w Polsce w latach 1990–2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 14.02.2023].

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Inne choroby zakaźne	Anemia, łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	0.004 (0.001-0.008)
	Anemia, umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	0.052 (0.034-0.076)
	Anemia, ostra	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0.149 (0.101-0.209)
	Zespół Guillain-Barré z powodu innych zaburzeń neurologicznych	Pacjent jest sparaliżowany od pasa w dół, nie ma czucia ani nie może poruszać nogami, ma trudności z kontrolą potrzeb fizjologicznych. Osoba porusza się na wózku inwalidzkim.	0.296 (0.198-0.414)
	Obliczanie reszt metodą Post-COMO (wskaźnik YLL/YLD; inne metody)	–	–

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 14.02.2023].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLD, YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z: Inne choroby zakaźne

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLD	3 740,5	3 190,2	6 930,7
YLL	4 754,1	7 743,7	12 497,7
DALY	8 494,6	10 933,8	10 933,8

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 14.02.2023].

PODSUMOWANIE

Wskaźniki DALYs, YLDs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroba niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT). GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. inne choroby zakaźne, która dotyczy bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: B25 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii; B25.0 Zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii; B25.1 Zapalenie wątroby wywołane przez wirus cytomegalii; B25.2 Zapalenie trzustki wywołane przez wirus cytomegalii; B25.8 Inne choroby wywołane przez wirus cytomegalii; B25.9 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii, nieokreślona.

ICD-11: 1D82 Choroba cytomegalowirusowa (1D82 Cytomegaloviral disease); 1D81.1 Mononukleoza wywołana przez cytomegalowirusa (1D81.1 Mononucleosis due to cytomegalovirus); KA62.3 Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii (KA62.3 Congenital cytomegalovirus infection); 1A24 Zakażenia jelitowe wywołane przez cytomegalowirusa (1A24 Intestinal infections due to Cytomegalovirus); 9B72.00 Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (9B72.00 Cytomegaloviral retinitis) & XN3SQ Cytomegalowirus (XN3SQ Cytomegalovirus).

ORPHA: 137698 Choroba wywołana wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpowiedzią odpornościową komórkową, uważanych za zagrożonych (137698 Cytomegalovirus disease in patients with impaired cell mediated immunity deemed at risk)

Etiologia

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne^{1,2}. Czynnikiem ryzyka są: bliski kontakt z osobami zakażonymi wydalającymi w tym czasie wirusa (kontakty domowe, opieka, kontakty seksualne), przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub narządu od dawców zakażonych CMV, przetoczenie składników krwi niepoddanych usunięciu leukocytów³. Głównym czynnikiem ryzyka rozwinienia się choroby wywołanej CMV po przeszczepie narządu litego (SOT) jest niedobór odporności nieswoistej i/lub specyficznej dla cytomegalowirusa. Ryzyko zachorowania na CMV różni się również w zależności od rodzaju przeszczepu: przeszczep płuca, alloprzeszczepy unaczynionych kompozytów tkankowych (ang. *Vascularized composite allotransplants tissue*, VCAs) oraz przeszczep jelita cienkiego są obciążone większym ryzykiem wśród populacji SOT. Na podstawie wyników badań serologicznych CMV u kandydatów do transplantacji i potencjalnych dawców, określa się kategorię ryzyka wystąpienia choroby CMV po przeszczepie⁴.

Rozpoznanie^{5,6}

Istnieją dwie główne metody stosowane w diagnostyce zakażenia CMV: test antygenowy pp65 oraz metoda reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real-time PCR*). W przypadku potwierdzenia choroby wywołanej przez CMV wymagane jest wystąpienie charakterystycznych objawów klinicznych wraz z udokumentowaniem obecności CMV w tkance z danego narządu, np. poprzez histopatologię, izolację wirusa, metodę przyspieszonej hodowli wirusów (ang. *rapid culture*), immunohistochemię lub hybrydyzację kwasów nukleinowych (DNA).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie^{7,8,9}

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30–100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu, czy zapalenie siatkówki. Cytomegalowirus ma tendencję do inwazji alloprzeszczepów, dlatego też częściej powoduje zapalenie wątroby u biorców wątroby, zapalenie nerek u biorców nerek, czy też zapalenie płuc u biorców płuc.

Rozwój oporności na obecnie dostępne leki przeciwwirusowe może prowadzić do odrzucenia przeszczepu, a nawet śmierci pacjenta. Choroba oporna na gancyklowir, jeden z dotychczas stosowanych leków anti-CMV, stanowiła 20% chorób wywołanych cytomegalowirusem i była związana z większą immunosupresją i została uznana za poważny problem kliniczny.

Zakażenie CMV jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań, tj. bakteriemii, inwazyjnej choroby grzybiczej, potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (PTLD), odrzuceniem przeszczepu, rozwojem przewlekłej nefropatii w nerce przeszczepionej, włóknieniem śródmiąższowym nerek, zanikiem kanalików nerkowych, czy rozwojem choroby naczyń (m.in. stwardnienia naczyniowego przeszczepu).

Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej.

¹EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.02.2023].

²P.Jungman et al., *Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)*, *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (8): 259-300.

³Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1> [dostęp: 14.02.2023].

⁴EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.02.2023].

⁵M.Pokorska-Śpiewak i in., *Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologii i Lekarzy Chorób Zakaźnych*, *Przegl. Epidemiol.* 2016; 70(2): 297-310.

⁶EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.02.2023].

⁷Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1> [dostęp: 17.02.2023].

⁸R.R.Rezonable & A.Humar, *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients— Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*, *J Clin Transl Res* 2019; 33:e13512.

⁹EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.02.2023].

Epidemiologia

Częstość występowania zakażenia ludzkim cytomegalowirusem (HCMV) wśród populacji oszacowano na 83% na świecie oraz 66% w Europie¹⁰. Zapadalność zależna jest od statusu ekonomicznego – jest większa w krajach uboższych. Ponadto ryzyko zakażenia wzrasta wraz z wiekiem. Szczególnie duża jest również w populacjach żyjących w zagęszczeniu i na niskim poziomie higieniczno-sanitarnym¹¹.

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, iż choroba wywołana cytomegalowirusem rozwija się u 5–10% pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)¹². Jednak przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40–80% przypadków¹³.

Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki w porównaniu z biorcami przeszczepów, u których zakażenie po przeszczepie nie występuje. Zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, zakażenie CMV jest główną wirusową przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród biorców przeszczepów narządów litych (SOT). U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)¹⁴.

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR:

Postępowanie w przypadku zakażenia CMV po przeszczepie koncentruje się na zapobieganiu progresji choroby i rozwojowi powikłań w okresie immunosupresji poprzez obniżenie wirēmii CMV do poziomu niewykrywalnego. Obecnie standardem postępowania jest stosowanie dostępnych leków przeciw CMV, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i cydofowir. Całkowita ekspozycja i czas stosowania tych środków, w stosunku do okresu, w którym biorca przeszczepu jest poddawany immunosupresji i w związku z tym narażony na ryzyko przełomowego zakażenia/reaktywacji CMV, mogą być ograniczone u niektórych pacjentów ze względu na ich działania toksyczne: supresję szpiku kostnego wywołaną stosowaniem gancyklowiru oraz zaburzenia czynności nerek spowodowane przez foskarnet lub cydofowir. Wspólny mechanizm działania tych środków czyni je również podatnymi na rozwój oporności krzyżowej. Oporność na istniejące środki anty-CMV można przezwyciężyć lub ograniczyć poprzez zwiększenie dawki, zmniejszenie immunosupresji, łączenie lub zmianę leków, a toksyczność złagodzić podając czynniki wzrostu w celu zwalczania hematotoksyczności lub obniżając dawkę, aby zmniejszyć obciążenie nerek. Niektórzy pacjenci jednak wyczerpują opcje leczenia i ostatecznie tracą przeszczep lub umierają w wyniku zakażenia lub choroby CMV.

Wg Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ):

Leki przeciwwirusowe stosowane są przeciwko chorobie CMV jako chemioprolaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV. Aktualnie stosowane leki przeciwwirusowe przeciwko CMV to:

- gancyklowir;
- walgancyklowir;
- foskarnet;
- cydofowir.

Leki stosowane w zapobieganiu chorobie CMV:

- brincidofowir;
- leterwomir;
- maribawir.

¹⁰EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.02.2023].

¹¹Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1> [dostęp: 14.02.2023].

¹²P.Jungman et al., Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7), *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (8): 259-300.

¹³EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.02.2023].

¹⁴EPAR Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.02.2023].

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Livtency

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/rozpoczęcia leczenia/badania przy kwalifikacji	
Wiek pacjenta ≥ 12 lat w momencie zgody na uczestnictwo w badaniu.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: <u>Szczególne grupy pacjentów Dzieci i młodzież</u> : „Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego LIVTENCITY u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.”
Waga pacjenta ≥ 35 kilogramów.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik badania musi mieć udokumentowane zakażenie CMV we krwi pełnej lub osoczu, z wartością przesiewową ≥ 2730 IU/ml (w krwi pełnej) lub ≥ 910 IU/ml w osoczu w dwóch kolejnych ocenach.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy LIVTENCITY jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) (...)”.
Uczestnik musi być biorcą przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu łitego.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy LIVTENCITY jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) (...) u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT).”.
Uczestnik musi mieć obecne zakażenie CMV, które jest odporne (ang. <i>refractory</i>) na ostatnio podawane środki przeciwwirusowe. Oporność (ang. <i>refractory</i>) definiuje się jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu większego niż 1 log ₁₀ spadku poziomu DNA CMV we krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowym lub dłuższym okresie leczenia: dożylnym gancyklowirem/ doustnym walgancyklowirem, dożylnym foskarnetem lub cydofowirem.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy LIVTENCITY jest wskazany w leczeniu (...) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet (...)”.
Wyniki przesiewowych badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$); płytki krwi $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ ($25 \times 10^9/\text{L}$); hemoglobina (Hgb) ≥ 8 g/dl; szacowane przesączanie kłębuszkowe eGFR > 30 ml/min/m² (oceniany wg wzoru <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (MDRD) dla uczestników ≥ 18 lat lub wzoru Schwartza dla uczestników < 18 lat. 	Brak odniesienia w ChPL.
Dla kobiet w wieku rozrodczym: wynik gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG) w surowicy krwi pozwalający na wykluczenie podczas badania przesiewowego. Aktywne seksualnie kobiety oraz mężczyźni w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie wszelkich stosownych wymogów antykoncepcyjnych zawartych w protokole podczas okresu podawania leku i przez 90 dni po jego zakończeniu, jeśli są leczeni maribawirem, gancyklowirem, walgancyklowirem lub cydofowirem oraz przez 180 dni po jego zakończeniu, jeśli są leczeni foskarnetem.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: <u>Ciąża</u> „(...)Produkt LIVTENCITY nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.”
Pacjent musi być w stanie połykać tabletki lub otrzymywać tabletki rozkruszone i/lub podawane w wodzie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: <u>Sposób podawania</u> „Produkt leczniczy LIVTENCITY jest przeznaczony wyłącznie do stosowania drogą doustną (...) Tabletkę powlekaną można przyjmować w całości, po rozkruszeniu lub jako rozkruszoną tabletkę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy.”
Uczestnik musi rozumieć oraz być chętnym do pełnego przestrzegania procedur badania i ograniczeń określonych w protokole.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik musi być skłonny do dostarczenia niezbędnych próbek do diagnostyki tkankowej inwazyjnej choroby, zgodnie z ustaleniami badacza.	Brak odniesienia w ChPL.
Przewidywana długość życia pacjenta ≥ 8 tygodni.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/monitorowania leczenia	
Aktualne zakażenie CMV, które zostało uznane za odporne (ang. <i>refractory</i>) lub odporne na leczenie (ang. <i>resistant</i>) z powodu nieodpowiedniego stosowania się do wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego (anty-CMV), wg najlepszej wiedzy badacza.	4.1 Wskazania do stosowania: „Produkt leczniczy LIVTENCITY jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii (...)”
Wymagane podawanie gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru w przypadku schorzenia innego niż CMV, gdy rozpoczynano leczenie lub gdy konieczne było przyjmowanie tych leków w skojarzeniu z maribawirem w przypadku zakażenia CMV.	4.3 Przeciwwskazania: „Jednoczesne podawanie z gancyklowirem lub walgancyklowirem”. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: <u>Wpływ marbawiru na inne produkty lecznicze</u>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Uczestnik, który nie kontynuował stosowania tego samego leku przeciwwirusowego (gancyklowiru, walgancyklowiru lub foskarnetu) w trakcie badania (w przypadku randomizacji do ramienia IAT), musi zaprzestać ich stosowania przed podaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>Jeśli uczestnik był leczony cydofowirem i badacz przydzielił mu inną terapię przeciwwirusową (anty-CMV), uczestnik musiał zaprzestać jego stosowania co najmniej 14 dni przed randomizacją i podaniem pierwszej dawki leczenia.</p>	<p>„Jednoczesne stosowanie maribawiru z walgancyklowirem i gancyklowirem jest przeciwwskazane (...)Maribawir może antagonizować przeciwwirusowe działanie gancyklowiru i walgancyklowiru(...)”.</p>
<p>Stosowanie leflunomidu, letermowiru lub artezunatu w momencie rozpoczęcia badania.</p> <p>Osoby otrzymujące leflunomid muszą zaprzestać jego stosowania co najmniej 14 dni przed randomizacją i pierwszą dawką leczenia w ramach badania. Uczestnicy otrzymujący letermowir muszą zaprzestać jego stosowania co najmniej 3 dni przed pierwszą dawką leczenia. Uczestnicy otrzymujący artezunat muszą zaprzestać stosowania przed pierwszą dawką leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Wymioty, biegunka lub inna ciężka choroba przewodu pokarmowego w ciągu 24 godzin przed podaniem pierwszej dawki leczenia, która uniemożliwiłaby przyjmowanie leków doustnych.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Cytomegalia z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym siatkówki oka.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Choroba CMV z zajęciem OUN „Produkt LIVTENCITY nie był badany u pacjentów z zakażeniem CMV OUN. (...) nie przewiduje się, aby produkt LIVTENCITY był skuteczny w leczeniu zakażeń CMV OUN (np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych).”</p>
<p>Wyniki przesiewowych badań laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza asparaginowa (AspAT) w surowicy >5 x GGN lub aminotransferaza alaninowa (AlAT) w surowicy >5 x GGN (z wyjątkiem potwierdzonym w biopsji CMV zapaleniem wątroby); • bilirubina całkowita ≥ 3 x GGN (z wyjątkiem potwierzonego zespołu Gilberta). 	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Pozytywny wynik badania na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Wymagana wentylacja mechaniczna lub stosowanie wazopresorów do wsparcia hemodynamicznego w czasie naboru do badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Ciąża lub karmienie piersią.</p>	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Ciąża „(...) Produkt LIVTENCITY nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.” Karmienie piersią „ (...) Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem LIVTENCITY należy przerwać karmienie piersią.”</p>
<p>Wcześniejsza terapia maribawirem.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Aktywny nowotwór złośliwy z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry.</p> <p>Pacjenci po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT), u których nastąpił nawrót/progresja choroby nowotworowej.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Otrzymanie jakiegokolwiek niezatwierdzonego środka lub urządzenia w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Pacjenci w trakcie leczenia ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Jakikolwiek klinicznie istotny stan medyczny lub chirurgiczny, który w opinii badacza mógłby zakłócać interpretację wyników badania, stanowić przeciwwskazanie do podawania przypisanego leczenia badawczego lub zagrażać bezpieczeństwu lub dobru uczestnika badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

GGN – górna granica normy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, protokołu badania rejestracyjnego i <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 13.02.2023].

PODSUMOWANIE

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu SOLSTICE. Kryteria wykluczenia w badaniu rejestracyjnym wskazują, iż przyjmowanie maribawiru nie jest możliwe m.in. przez pacjentów: chorujących na cytomegalię z zajęciem OUN (w tym siatkówki), ze stwierdzonym pozytywnym wynikiem badania na obecność wirusa HIV, w trakcie leczenia ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C, czy chorujących na nowotwór złośliwy (z wyj. nieczerniakowego raka skóry).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- przeglądarka Google;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- British Transplantation Society (BTS);
- American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (IDCOP);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.02.2023 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
BTS 2022, Wielka Brytania	<p>Leczenie zakażenia i choroby CMV</p> <p>Dla dorosłych, dzieci i młodzieży, u których rozwinęło się zakażenie lub choroba CMV po przeszczepieniu narządów mięszszowych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaproponuj leczenie doustnym walgancyklowirem przez okres co najmniej 2 tygodni [1A].• Należy dostosować dawkę walgancyklowiru zgodnie z licencjonowanymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 60 ml/minutę [1D].• Należy pamiętać o możliwości wystąpienia oporności na gancyklowir.• Ocenić wiremę CMV po 2 tygodniach leczenia i powtórzyć w odstępie co najmniej 7 dni [1D] i:<ul style="list-style-type: none">○ należy rozważyć przerwanie leczenia choroby CMV po ustąpieniu objawów oraz wykonaniu dwóch kolejnych badań wiremii CMV, które potwierdzą, że CMV nie jest wykrywany (poniżej progu wykrywalności w lokalnym laboratorium) [2D]. <p>Oporność na gancyklowir</p> <ul style="list-style-type: none">• U osób z potwierdzoną opornością na gancyklowir:<ul style="list-style-type: none">○ wstrzymaj terapię walgancyklowirem (lub gancyklowirem) [1A].○ zaproponuj dożylny foskarnet przez co najmniej 3 tygodnie [1B].<ul style="list-style-type: none">○ Przed rozpoczęciem leczenia preparatem foskarnet należy zasięgnąć specjalistycznej porady wirusologicznej[1D] <p>W badaniach 3. fazy oceniano zastosowanie maribawiru w leczeniu niereagującego lub opornego na leczenie zakażenia CMV po przeszczepieniu narządów litych i stwierdzono, że jest on lepszy od gancyklowiru, cydofowiru i foskarnetu.</p>
IDCOP 2019, USA	<p>Terapia wyprzedzająca</p> <p>Zalecane leki przeciwwirusowe w terapii wyprzedzającej to walgancyklowir (900 mg dwa razy dziennie) i dożylny gancyklowir (5 mg/kg co 12 godzin), dostosowane do czynności nerek (jakość dowodów: silna, wysoka).</p> <p>Leczenie choroby CMV</p> <ul style="list-style-type: none">• Choroba CMV powinna być leczona dożylnym gancyklowirem (5 mg/kg co 12 godzin) lub doustnie walgancyklowirem (900 mg dwa razy na dobę), dostosowanym w oparciu o czynność nerek (silna, wysoka).<ul style="list-style-type: none">○ Dożylny gancyklowir jest zalecanym leczeniem początkowym w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu choroby CMV (silne, wysokie), u osób z bardzo wysoką wiremą (silne, umiarkowane) oraz u osób z wątpliwym wchłanianiem z przewodu pokarmowego (silne, umiarkowane).○ Doustny walgancyklowir i dożylny gancyklowir są równie skuteczne w leczeniu początkowym terapią w przypadku łagodnej i umiarkowanej choroby CMV (silne, wysokie).○ Ze względu na ryzyko nefrotoksyczności, foskarnet i cydofowir są uważane za alternatywne leki drugiego rzutu dla biorców organów litych nie tolerujących walgancyklowiru lub gancyklowiru podawanego dożylnie (silne, umiarkowane).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dopóki badania kliniczne nie wykażą jego skuteczności i bezpieczeństwa w populacji biorców organów litych, letermowir nie jest zalecany w leczeniu choroby CMV (silne, niskie). ● U biorców przeszczepu z chorobą CMV leczonych początkowo dożylnym gancyklowirem, można zamienić go na doustny walgancyklowir, po uzyskaniu odpowiedniej kontroli klinicznej i wirusologicznej, w oparciu o ocenę kliniczną lekarza prowadzącego (silna, wysoka). ● Acyklowir, walacyklowir i doustny gancyklowir (nieдоступny w Stanach Zjednoczonych) NIE powinny być stosowane w leczeniu choroby CMV (silne, wysokie). ● Dodanie IVIg lub CMV-Ig do leczenia przeciwwirusowego może być rozważone u pacjentów z chorobą zagrażającą życiu, zapaleniu płuc spowodowanym CMV i ewentualnie w innych ciężkich postaciach choroby, w przypadku wirusa lekoopornego oraz u pacjentów z hipogammaglobulinemią (słaba, niska). ● Po zakończeniu pełnego leczenia przeciwwirusowego, wtórna profilaktyka mająca na celu zapobieganie nawrotom CMV nie jest rutynowo zalecana u wszystkich pacjentów (silne, umiarkowane), ale można ją jednak rozważyć w podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem (słaba, niska). <p>Niereagująca i oporna choroba CMV</p> <p><u>Szczególne zalecenia w przypadku oporności na gancyklowir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ostrożne zmniejszenie immunosupresji jest zalecane u pacjentów z opornym lub opornym na leczenie zakażeniem i chorobą CMV (silna, umiarkowana). <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmiana na schemat zawierający sirolimus może być opcją ze względu na prawdopodobnie mniejsze ryzyko choroby CMV u pacjentów otrzymujących inhibitory mTOR (słabe, umiarkowane). ● Opcje leczenia empirycznego w przypadku podejrzenia opornej choroby CMV obejmują dożylne podawanie gancyklowiru w dużych dawkach (do 10 mg/kg m.c. przez 12 godzin, z dostosowaniem do czynności nerek) lub foskarnetu (słabe, niskie do umiarkowanego). Ostateczne leczenie przeciwwirusowe powinno być uzależnione od wyników badań genotypowych (silne, umiarkowane do wysokiego). <ul style="list-style-type: none"> ○ Inne opcje terapeutyczne to cydofowir (słaby, niski), udział w badaniach klinicznych (np. leczenie maribawirem niereagującego i opornego na leczenie CMV) (silne, niskie), oraz letermowir off-label (słabe, bardzo niskie). ● Immunoglobulina CMV lub IVIg mogą być stosowane jako uzupełnienie leków przeciwwirusowych u biorców przeszczepów z oporną chorobą CMV (słabe, niskie). ● Jeśli jest dostępny, adoptywny transfer komórek T specyficznych dla CMV może być rozważany w leczeniu opornego i opornego na leczenie CMV (słaby, niska), ale będzie to wymagało dalszych badań w kontrolowanych badaniach klinicznych.
<p>Kotton 2018, Świat</p>	<p>Leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> ● W przypadku początkowych i nawracających epizodów choroby CMV, walgancyklowir (900 mg co 12 godzin) lub gancyklowir dożylnie (5 mg/kg co 12 godzin) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z prawidłową czynnością nerek (silne, umiarkowane). ● Walgancyklowir jest zalecany u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą CMV, którzy tolerują i stosują leki doustne (silne, umiarkowane). ● Dożylne podawanie gancyklowiru jest zalecane w przypadku zagrożenia życia i ciężkiej chorobie (silne, niskie). ● Doustny gancyklowir, acyklowir lub walacyklowir nie są zalecane w leczeniu choroby CMV (silne, umiarkowane). ● Addycyjna terapia immunoglobulinowa nie jest rutynowo zalecana (silna, niska). ● U pacjentów bez towarzyszącego odrzucenia, sugeruje się zmniejszenie immunosupresji w następujących sytuacjach: ciężka choroba CMV, nieadekwatna odpowiedź kliniczna, wysoka wiremia i cytopenia (słaba, bardzo słaba). ● Podczas fazy leczenia zaleca się cotygodniowe badanie DNA CMV w osoczu przy użyciu testu skalibrowanego zgodnie z normą WHO w celu monitorowania odpowiedzi (silna, wysoka). ● Podczas fazy leczenia zaleca się częste monitorowanie czynności nerek w celu dostosowania dawki (silne, umiarkowane). ● Zmniejszenie dawki leku przeciwwirusowego podczas fazy leczenia jest zalecane ty ko w celu dostosowania do pogarszającej się czynności nerek, ponieważ nieoptymalne dawkowanie może być związane ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia klinicznego i/lub oporności (silne, niskie). ● Nie zaleca się zmiany (wal)gancyklowiru na inny środek przed dodaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i (lub) przerwaniem innych terapii mielosupresyjnych (silne, słabe). ● U pacjentów, którzy nie tolerują (wal)gancyklowiru podczas fazy leczenia, zalecanym lekiem drugiego rzutu jest foskarnet (FOS) (silne, bardzo słabe). ● Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej, gancyklowir podawany dożylnie może zostać zastąpiony walgancyklowirem u pacjentów, którzy są w stanie tolerować leczenie doustne (silna, umiarkowana). ● Ze względu na indywidualną zmienność odpowiedzi wirusologicznej, zmiana leku przeciwwirusowego nie jest zalecana u pacjentów z poprawą kliniczną z niezmienioną lub rosnącą DNA-emią podczas pierwszych kilku tygodni terapii (silna, umiarkowana). ● Oporność na lek należy podejrzewać u pacjentów z wcześniejszą skumulowaną ekspozycją na gancyklowir, która przekracza 6 tygodni i klinicznym niepowodzeniem leczenia pomimo co najmniej 2 tygodniowego leczenia przeciwwirusowego lub wystąpieniem DNAemii CMV podczas profilaktyki. ● Leczenie przeciwwirusowe powinno być kontynuowane przez min. 2 tygodnie, aż do ustąpienia objawów klinicznych i eradykacji DNAemii CMV poniżej określonego progu (LLOQ<200 IU/ml) w 1 lub 2 kolejnych próbkach tygodniowych (silne, umiarkowane).

	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka wtórna nie jest rutynowo zalecana (niski, słaby). <p>Oporność na leki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biorąc pod uwagę brak danych z badań kontrolowanych, które pozwoliłyby określić najlepszą praktykę wyboru terapii alternatywnej w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia oporności na leki, zalecenia należy uznać za "silne, niskie" dla wstępnego podejścia do diagnostyki oraz "słabe, niskie" dla cytofowiru i innych niestandardowych terapii ratunkowych.
<p>ECIL 2017, Europa</p>	<p>Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia wyprzedzającego</p> <p>Prewencyjna terapia przeciwwirusowa oparta na wykryciu DNA (lub antygeny) wirusa cytomegalii we krwi pełnej lub osoczu jest skuteczna w zapobieganiu chorobie CMV (stopień AI). Zarówno gancyklowir podawany dożylnie, jak i foskarnet mogą być stosowane w terapii wstępnej pierwszego rzutu (stopień AI). Doustny walgancyklowir może być stosowany zamiast gancyklowiru lub foskarnetu, z wyjątkiem pacjentów z ciężką GvHD (Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) przewodu pokarmowego (stopień Allu). Wybór leku zależy od czasu po HSCT, ryzyka wystąpienia działań toksycznych i wcześniejszej ekspozycji na leki przeciwwirusowe. Połączenie foskarnet plus gancyklowir w połowie dawki nie jest zalecane (stopień DIII). Wszystkie dawki powinny być dostosowane do czynności nerek. Terapeutyczne monitorowanie gancyklowiru może pomóc w ograniczeniu działań toksycznych i kierowaniu terapią.</p> <p>Zalecenia dotyczące drugorzędowej terapii wyprzedzającej</p> <p>Alternatywne leki: gancyklowir (lub wancyklowir) i foskarnet mogą być brane pod uwagę jako leki drugiego rzutu w terapii wyprzedzającej (stopień Allu). Cytofowir można rozważyć jako lek drugiego lub trzeciego rzutu terapii wyprzedzającej (5 mg/kg na tydzień) ale wymagane jest staranne monitorowanie czynności nerek (stopień BIIu). Połączenie gancyklowiru i foskarnetu w połowie dawki może być rozważone jako leczenie wyprzedzające drugiego lub trzeciego rzutu (stopień CIIu). W przypadku wszystkich terapii drugiej i trzeciej linii należy w miarę możliwości zmniejszyć immunosupresję (stopień BIII). Leflunomid lub artesunat można rozważyć u pacjentów niereagujących lub opornych na inne leki przeciwwirusowe drugiego i trzeciego rzutu (stopień CIII). Dodanie dożylniej immunoglobuliny do leczenia drugiego lub trzeciego rzutu nie jest zalecane (stopień DIII).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia choroby CMV</p> <p>Zalecane jest leczenie przeciwwirusowe gancyklowirem podawanym dożylnie w przypadku choroby wywołanej wirusem cytomegalii (stopień Allu); jednakże foskarnet może być stosowany zamiast gancyklowiru, jeśli gancyklowir nie może być podany z powodu działania toksycznego lub oporności przeciwwirusowej (stopień AIII). Dodanie immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunologicznej do terapii przeciwwirusowej można rozważyć w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia płuc (stopień CIII). Cytofowir lub połączenie foskarnetu i gancyklowiru w pełnych dawkach mogą być stosowane jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu choroby wywołanej wirusem cytomegalii (stopień BIIu). W przypadku objawów choroby cytomegalowirusowej innych niż zapalenie płuc, zaleca się gancyklowir podawany dożylnie lub walgancyklowir lub foskarnet bez dodatku immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunologicznej (stopień BIIu). Dożylnie iniekcje gancyklowiru lub foskarnetu mogą być stosowane w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w połączeniu z terapią systemową (stopień BIII). Walgancyklowir może być stosowany zamiast dożylnego gancyklowiru lub foskarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką GvHD przewodu pokarmowego; stopień BIII). Cytofowir lub połączenie dożylnego gancyklowiru i foskarnetu mogą być stosowane jako terapie drugiego lub trzeciego rzutu w przypadku choroby wywołanej wirusem cytomegalii (stopień BIIu). Wszystkie dawki należy dostosować do funkcji nerek pacjenta.</p>
<p>Pokorska-Śpiwak 2016, Polska</p>	<p>Leczenie (zakażenia u pacjentów w immunosupresji)</p> <p>Leki przeciwwirusowe stosowane są przeciwko CMV jako chemioprolaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV. Aktualnie stosowane leki przeciwwirusowe przeciwko CMV to gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet oraz cidofowir. Nowymi lekami stosowanymi w zapobieganiu chorobie CMV są brincidofowir, letermowir i maribawir (aktualnie niedostępne w Polsce).</p>

PODSUMOWANIE

Należy wskazać, że większość odnalezionych wytycznych pochodzi z okresu poprzedzającego zakończenie badania rejestracyjnego dla ocenianego wskazania (2020 r.). W wytycznych brytyjskich *British Transplantation Society* (BTS 2022), które dotyczą infekcji i choroby CMV po przeszczepie narządów litych wskazano jedynie, że w badaniach trzeciej fazy oceniano zastosowanie maribawiru w leczeniu niereagującego lub opornego na leczenie zakażenia CMV po przeszczepieniu narządów litych i stwierdzono, że jest on lepszy od gancyklowiru, cytofowiru i foskarnetu. Nie zawarto jednak bezpośredniego zalecenia.

W wytycznych *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* (IDCOP 2019) wskazuje się, że w przypadku niereagującej lub odpornej choroby CMV leczenie maribawirem jest opcją w ramach udziału w badaniach klinicznych.

W zaleceniach postępowania w zakażeniach CMV Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (Pokorska-Śpiwak 2016) wspomniano, że maribawir jest jednym z nowych leków stosowanych w zapobieganiu chorobie CMV.

W przypadku zakażenia wirusem CMV wskazywane, możliwe opcje to: gancyklowir (*i.v.*), walgancyklowir, foskarnet, cytofowir.

Dla pacjentów z chorobą niereagującą lub oporną na ww. leki, możliwe opcje wymieniane w wytycznych to: maribawir, letermowir (po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych), leflunomid i artesunat (oba leki wg wytycznych ECIL 2017, poza wskazaniami rejestracyjnymi).

Ponadto wytyczne polskie wskazują także brincidofowir w zapobieganiu chorobie CMV, jednak lek ten jest aktualnie niedostępny w Polsce.

Należy podkreślić, że opisane wytyczne dotyczą różnych wskazań – zalecenia są kierowane osobno do populacji po przeszczepie narządów litych i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto istnieją rekomendacje ogólnie traktujące zakażenia i chorobę CMV bez wyszczególniania populacji po przeszczepach. W związku z tym należy brać pod uwagę rozbieżności pomiędzy wskazaniami, które obejmują dostępne wytyczne kliniczne a ocenianym wskazaniem i populacją badań rejestracyjnych.

UWAGI ANALITYKÓW:

Substancja czynna cydofowir, zalecana przez wytyczne jako jedna z podstawowych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie ma aktualnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej w tym wskazaniu. Cydofowir jest dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej w: Hiszpanii, Niemczech, Irlandii Pn., Belgii, Francji oraz Niderlandach w leczeniu zakażenia siatkówki u pacjentów zakażonych HIV. Foscarnet, który również jest opisywany jako jedna z głównych opcji, jest zarejestrowany do stosowania jedynie u pacjentów z AIDS z zagrażającą życiu lub wzrokowi chorobą wywołaną CMV, co nie pokrywa się z ocenianym wskazaniem.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących zakażenia oraz choroby wywołanej cytomegalowirusem (CMV) zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Livtency, ani substancja czynna maribawir nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące obejmującego populację w ocenianym wskazaniu w latach 2015-2022

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
walgancyklowir				
128/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/128/ORP/U_15_192_20160516_opinia_152_valgancicloviru_m_off_label_roztw.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)”
127/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 151/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/127/ORP/U_15_191_20160516_opinia_151_valgancicloviru_m_off_label_tabl.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)”
052/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	1. Zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenie wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; 2. Zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; zakażenie wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/052/ORP/U_3_4_5_160125_opinia_38_valgancicloviru_off_label.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)”
051/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	1. Zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenie wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; 2. Zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.	https://bipold.otm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/051/ORP/U_3_4_5_160125_opinia_38_valgancicloviru_off_label.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMIT
040/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2017 z dnia 27 marca 2017 roku	Wskazania określone w opisie programu lekowego: „Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”	https://bipold.ots.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/04_0/ORP/U_12_106_170327_opinia_80_valganciclovirum_off-label.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)
203/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 293/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku	1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwskażeń do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; 2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwskażeń do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.	https://bipold.ots.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/203/ORP/U_41_414_181105_opinia_293_VALCYTE_odrebna%20grupa.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) w proszku, w ramach osobnej grupy limitowej (...)
Ietermovir				
213/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku	Zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. <i>cytomegalovirus</i>) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i>).	https://bipold.ots.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/213/SRP/u_6_43_190211_s_13_prevymis_letermovir_w_ref.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Prevymis (Ietermovir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018899, Prevymis (Ietermovir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018905, we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach oddzielnej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go z odpłatnością ryczałtową.”
	Rekomendacja nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. <i>cytomegalovirus</i>) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i>).	https://bipold.ots.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/213/REK/RP_10_2019_Prevymis.pdf	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis (Ietermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.”
146/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku	Profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9)	https://bipold.ots.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/146/ORP/U_31_299_190805_o_230_PREVYMIS_letermovir_RDTL_zacz.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Prevymis (Ietermovir), tabletki powlekane à 240 mg, we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), pod warunkiem, że pacjent nie może otrzymywać walgancyklowiru lub okazał się on nieskuteczny.”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia nr 61/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/146/REK/rdtl_61_2019_prevymis_czarna.pdf	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Prevyomis (letermowir), tabletki powlekane à 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
144/2020 145/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 roku	Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/144/SRP/U_36_276_07092020_s_63_Prevymis_letermowir_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Prevyomis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899, • Prevyomis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905, w ramach programu lekowego „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego(...)”
	Rekomendacja nr 62/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/144/REK/Rekomendacja62-2020PrevyomisCMV.pdf	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevyomis (letermowir) w ramach programu lekowego „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych” w nowej grupie limitowej i wydawanie bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku(...)”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

Przedmiotem oceny AOTMiT były dwie substancje czynne: walgancyklowir i letermowir.

Substancja czynna walgancyklowir oceniona została we wskazaniach dotyczących zarówno profilaktyki, jak i leczenia zakażenia CMV wśród pacjentów po przeszczepie narządów, tkanek lub komórek. Ponadto jedna ocena dotyczyła finansowania walgancyklowiru w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego o etiologii wirusowej.

Letermowir zaś oceniany był we wskazaniu: zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa po allogenicznych przeszczepach komórek macierzystych (HSCT).

Oceny przedstawione w przeglądzie dotyczą populacji zbliżonych do ocenianej w niniejszym raporcie, tj. leczenie zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), jednakże bez uwzględnienia oporności na inne leki przeciwwirusowe (gancyklowir, cydofowir lub foskarnet) – w przypadku walgancyklowiru oraz uwzględniając jedynie pacjentów po allogenicznym przeszczepach komórek macierzystych (HSCT) – w przypadku leterwomiru.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w przeglądzie systematycznym.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - gancyklowir,
 - walgancyklowir,
 - foskarnet,
 - cydofowir.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych – terapia wyprzedzająca:
 - gancyklowir,
 - walgancyklowir,
 - foskarnet,
 - cydofowir,
 - leflunomid (off-label),
 - artezunat (off-label);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych – leczenie choroby CMV:
 - gancyklowir,
 - walgancyklowir,
 - foskarnet,
 - cydofowir,
 - letermowir (po przeszczepie HSCT),
 - maribawir,
 - leki przeciwwirusowe + immunoglobulina CMV/ IVIg (jako uzupełnienie).
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:
 - maribawir,
 - gancyklowir,
 - walgancyklowir,
 - foskarnet,
 - cydofowir.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.¹⁵ we wskazaniu: leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: walgancyklowir,
- w ramach programu lekowego: letermowir (B.132. Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C45, D46, D47, D56, D57, D58, D61, D75, D80, D81, D82, D84)).

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: leflunomid (wskazanie refundacyjne: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, wskazanie pozarejestacyjne objęte refundacją: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu);
- w ramach programu lekowego: immunoglobulina ludzka normalna dożylna (IVIg) (B.62. Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9).

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Opcje terapeutyczne o kategorii OTC (ang. *over-the-counter*), tj. dostępnych bez recepty lekarskiej nie są dostępne w Polsce.

Informacje zawarte w EPAR Livtency, badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego i wytycznych klinicznych wskazują, że środki farmakologiczne wykorzystywane w leczeniu zakażenia lub choroby wywołanej wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) to: gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir, foskarnet, maribawir, leterwomir (po przeszczepie HSCT) oraz leflunomid i artezunat (stosowane off-label)

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych przez EPAR, wytyczne kliniczne i badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego w Polsce refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: walgancyklowir,
- w ramach programu lekowego: letermowir (jedynie u pacjentów po przeszczepie HSCT).

Terapie rekomendowane w wytycznych, które są finansowane we wskazaniach innych niż oceniane, to:

- leflunomid (finansowany w ramach refundacji aptecznej do stosowania we wskazaniach: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu);
- immunoglobulina ludzka normalna dożylna (IVIg) (finansowana w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności).

UWAGI ANALITYKÓW:

Substancja czynna cydofowir, zalecana przez wytyczne jako jedna z podstawowych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie ma aktualnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej w tym wskazaniu. Cydofowir jest dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej w: Hiszpanii, Niemczech, Irlandii Pn., Belgii, Francji oraz Niderlandach w leczeniu zakażenia siatkówki u pacjentów zakażonych HIV. Foskarnet, który

¹⁵Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 21.02.2023].

również jest opisywany jako jedna z głównych opcji, jest zarejestrowany do stosowania jedynie u pacjentów z AIDS z zagrażającą życiu lub wzrokowi chorobą wywołaną CMV, co nie pokrywa się z ocenianym wskazaniem.

Dla terapii z zastosowaniem foskarnetu oraz cydofowiru istnieją możliwości finansowania w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz importu docelowego. Dodatkowo, zgodnie z Katalogiem produktów wysokospecjalistycznych oraz szpitalnych zawartym w Zarządzeniu Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne¹⁶, przeszczepienie wątroby, serca, płuca, serca i płuca, komórek wysp trzustkowych oraz komórek przytarczyc obejmuje leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. Ponadto w Katalogu produktów odrębnych wyszczególnione są następujące świadczenia dotyczące powikłań po przeszczepieniu: powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni oraz ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni. Możliwe jest więc rozliczenie leczenia zakażenia/choroby CMV przy wykorzystaniu foskarnetu lub cydofowiru w ramach ww. świadczeń.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30–100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu, czy zapalenie siatkówki.

Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40–80% przypadków. Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

W Polsce w 2019 roku z powodu rozpoznania: Inne choroby zakaźne odnotowano łącznie 2 270,8/100 tys. ludności (95% CI: 2 131,7–2 311,5) nowych przypadków, chorobowość związana z: Inne choroby zakaźne wynosiła odpowiednio 534,3/100 tys. ludności (95% CI: 470,1–534,3) u obu płci:

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL), liczba bezwzględna (przedział 95% CI): ogółem 12 497,7 (9 469,2–17 503,7) (4 754,1 (3 521,0–7 385,6) kobiet, 7 743,7 (5 587,4–11 032,0) mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) liczba bezwzględna (przedział 95% CI): ogółem 19 428,4 (15 287,9–24 730,1) (8 494,6 (6 602,5–11 159,5) kobiet, 10 933,8 (8 412,6–14 297,6) mężczyzn).
- Lata życia z niepełnosprawnością (YLD), liczba bezwzględna (przedział 95% CI): ogółem: 6 930,7 (4 621,0–9 879,6) (3 740,5 (2 474,4 - 5 386,2) kobiet, 3 190,2 (2 156,4–4 617,2) mężczyzn).

Informacje zawarte w EPAR Livtency, badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego i wytycznych klinicznych wskazują, że środki farmakologiczne wykorzystywane w leczeniu zakażenia lub choroby wywołanej wirusem cytomegalii (CMV) to: gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir, foskarnet, maribawir, leterwomir oraz leflunomid i artezunat (stosowane jako leki off-label) u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), czy przeszczepienie narządu litego (SOT). Większość odnalezionych wytycznych klinicznych pochodzi z okresu poprzedzającego zakończenie badania rejestracyjnego dla ocenianego wskazania. Należy podkreślić, że opisane wytyczne dotyczą różnych wskazań – zalecenia są kierowane osobno do populacji po przeszczepie narządów litych i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto istnieją rekomendacje ogólnie traktujące zakażenia i chorobę CMV bez wyszczególniania populacji po przeszczepach. W związku należy brać pod uwagę rozbieżności pomiędzy

¹⁶Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1-2022-DSOZ> [dostęp: 08.03.2023]

wskazaniami, które obejmują dostępne wytyczne kliniczne, a ocenianym wskazaniem i populacją badań rejestracyjnych.

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych przez EPAR, wytyczne kliniczne i badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego, w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia refundowane są dwie substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: walgancyklowir,
- w ramach programu lekowego: letermowir (jedynie dla pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych).

UWAGI ANALITYKÓW

Foskarnet oraz cydofowir, wskazywane w wytycznych jako opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu nie są opcją refundowaną zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. Jednakże istnieją możliwości finansowania w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz importu docelowego. Możliwe jest również rozliczenie leczenia zakażenia/choroby CMV przy wykorzystaniu foskarnetu lub cydofowiru w ramach świadczeń udzielanych w LSZ.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Cytomegalovirus (CMV) Infection (Antiviral)”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był wirus cytomegalii. Dodatkowo wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Wszystkie odnalezione preparaty były szczepionkami. Żaden z odnalezionych leków nie miał podanej substancji czynnej oraz nie ma zaplanowanej daty wprowadzenia na rynek.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Faza badania /etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
mRNA-1647	Moderna, linc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ludzki cytomegalowirus (HCMV) • Układ immunologiczny • Gł koproteina B wirusa herpes • Kompleks pentamerów glikoproteiny (gH) CMV 	III	63%	53%	–
V160	Merck&Co., Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	IIb	23%	35%	–
HB-101	HOOKIPA Pharma Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny • Gł koproteina B wirusa herpes • Pp65 	II	24%	23%	12/31/2023
Triplex	Fortress Biotech Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	II	23%	17%	–
GSK3993129A	GSK plc	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV 	I/II	23%	35%	–
MBX-400	Microbiotix, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Polimeraza DNA 	I	13%	19%	–

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Faza badania /etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
		<ul style="list-style-type: none"> • HCMV 				
VBI-1501A	VBI Vaccines Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	I	13%	10%	03/31/2023
Cytovir CMV	Athenex, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Antygeny wirusowe 	Opracowywany poza USA	–	–	–
EVX-V1	ExpreS2ion Biotech Holding AB	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	Opracowywany poza USA	–	–	–
ConVax	Fortress Biotech Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	Przedkliniczna	–	–	–
SPYVLP102	Selexis SA	<ul style="list-style-type: none"> • HCMV • Układ immunologiczny 	Przedkliniczna	–	–	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=411> [dostęp: 20.02.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowanie populacji docelowej zostało oparte o dane Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant"¹⁷, dotyczące liczby wykonywanych przeszczepów narządów litych i komórek krwiotwórczych. Na podstawie informacji dostępnych w EPAR dla ocenianego produktu leczniczego przyjęto, że odsetek zakażeń CMV u pacjentów po przeszczepach może wynosić 35%-80%.

Należy jednak podkreślić, że szacowanie jest związane z licznymi ograniczeniami. Przyjęty przedział odsetka pacjentów, którzy potencjalnie mogliby kwalifikować się do leczenia ocenianym produktem leczniczym jest bardzo szeroki, a przyjęte wartości ogólnie odnoszą się do ryzyka zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji. Należy podkreślić, że wartości te mogą znacznie różnić się w zależności od rodzaju przeszczepu i podjętej wcześniej prewencji zakażenia lub jej braku. Oceniane wskazanie dotyczy zróżnicowanej populacji, zarówno pod względem rodzaju przebytego przeszczepu, ewentualnego wcześniejszego leczenia, oporności na leczenie oraz celu stosowania leku (leczenie wyprzedzające, leczenie rozwiniętej choroby CMV). Pod uwagę należy także wziąć możliwą zmienność w liczbie wykonywanych przeszczepów, na co wpływ może mieć wiele różnorodnych czynników (m.in. liczba potencjalnych dawców). W oszacowaniu nie wyszczególniono liczby pacjentów ze względu na różnice potencjalnej populacji wg wskazania rejestracyjnego, tzn. pacjentów w terapii wyprzedzającej i w terapii symptomatycznej choroby CMV. Oszacowano ogólną liczbę pacjentów po przeszczepie, u którym może występować zakażenie CMV i choroba CMV. Należy założyć, że jest to maksymalny wariant oszacowań liczby pacjentów po przeszczepie, u których wystąpi zakażenie CMV. Podczas interpretacji przedstawionych wyników należy zatem mieć na uwadze wymienione ograniczenia.

Do oszacowania wzięto pod uwagę dostępne dane na temat wykonanych przeszczepów w latach 2012-2021, które obejmowały:

- narządy lite: nerki, serce, wątrobę, płuca, trzustkę, nerka + trzustka, wątroba + nerka, serce + nerka, nerka + wyspy trzustkowe, serce + wątroba, płuco + wątroba, nerka + płuco, wątroba + trzustka,
- krwiotwórcze komórki macierzyste od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych.

Tabela 8. Łączna liczba przeszczepów narządów litych 2012-2021

Rok	Liczba przeszczepów
2012	1 608
2013	1 605
2014	1 618
2015	1 507
2016	1 544
2017	1 606
2018	1 446
2019	1 534
2020	1 236
2021	1 333

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych Poltransplant.

Tabela 9. Łączna liczba przeszczepów komórek krwiotwórczych w latach 2012-2021

Rok	Liczba przeszczepów
2012	449
2013	493
2014	572
2015	580
2016	598
2017	599

¹⁷ Poltransplant, Biuletyn informacyjny, Nr 1 (31), 2022.

Rok	Liczba przeszczepów
2018	628
2019	608
2020	554
2021	661

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych Poltransplant.

Analizując dane przedstawione w powyższych tabelach, można zauważyć, że w przypadku przeszczepów narządów litych w latach 2020-2021 odnotowano spadek liczby wykonywanych przeszczepów, jednak jest to okres związany z pandemią COVID-19, co mogło mieć wpływ na zmniejszenie liczby wykonywanych zabiegów. Mając na uwadze również nieznaczne odchylenia w poprzednich latach, założono, że średnia roczna liczba wykonywanych przeszczepów narządów litych wynosi ok. 1500. W przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych średnia roczna liczba przeszczepów wynosi ok. 600. Liczbę pacjentów, u których występuje zakażenie CMV obliczono zgodnie z przyjętym odsetkiem ryzyka (35%-80%). Przyjęto upraszczające założenie, (maksymalny wariant), zgodnie z którym wszyscy pacjenci z zakażeniem CMV przejdą całą terapię (8 tygodni) w tym samym roku, w którym wykonano przeszczep. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych *The Transplantation Society*, odsetek oporności na gancyklowir wśród biorców przeszczepów narządów litych wynosi od 5 do 12 %¹⁸. Przyjęto więc założenie, że średni odsetek pacjentów po przeszczepie, którzy wykazują oporność na terapię gancyklowirem wyniesie 8,5%. Oszacowana populacja pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, którzy będą wymagali terapii przeciwwirusowej zakażenia/choroby CMV ze stwierdzoną opornością na gancyklowir wyniesie więc ok. 60–140 osób.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 1 210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 1 210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 1210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 1 210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w okresie stabilnym: 1 210 (zakres: 740–1680; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja pacjentów opornych na gancyklowir wynosi w skali roku: 100 (zakres: 60–140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej, wyznaczona na podstawie średniej rocznej liczby przeszczepów narządów litych i komórek krwiotwórczych oraz wartości prawdopodobieństwa zakażenia CMV, wynosi ok. 1210 osób. Biorąc pod uwagę przyjęte założenia, liczba ta przyjmie taką samą wartość w pierwszym, w drugim roku i w kolejnych latach.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- możliwą zmienność liczby wykonywanych przeszczepów;
- szeroki zakres ryzyka zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie;
- wpływ zastosowania prewencji przed przeszczepem;
- szerokie wskazanie rejestracyjne, obejmujące zróżnicowaną populację;
- założenie, że wszyscy pacjenci zakażeni CMV po przeszczepie, którzy mogą kwalifikować się do leczenia, przejdą pełne leczenie ocenianą technologią w tym samym roku, w którym wykonano przeszczep.

¹⁸Kotton C.N. et al., *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*, Transplantation June 2018, Volume 102, Number 6.

Przedstawione oszacowania dotyczą ogólnej rocznej liczby pacjentów po przeszczepie, u których rozwinie się zakażenie/choroba CMV. Należy mieć na uwadze, że ze względu na dostępność innych opcji terapeutycznych i brak jednoznacznych zaleceń, część z nich może przejść terapię anty-CMV z zastosowaniem innych leków, co może istotnie wpływać na wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia maribawirem.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Livtency w wskazaniu: leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 07.02.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci zakażeni wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) z chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT)	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Livtency (mar bawir)	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	Brak ograniczeń	
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	
Typ badań	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	Publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	Publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do analizy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące maribawir z leczeniem przypisanym przez badacza (ang. *investigator-assigned therapy*, IAT) (badanie fazy 3 – SHP620-303), 1 badanie porównujące różne dawki maribawiru ze standardową dawką walgancyklowiru (badanie fazy 2 – SHP620-203) i 1 badanie, które porównywało ze sobą trzy różne dawki maribawiru (badanie fazy 2 – SHP620-202). Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR, są to badania rejestracyjne ocenianego leku. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>SHP620-303 (SOLSTICE) NCT02931539 Avery 2022</p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda (Shire)</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, aktywnie kontrolowane, otwarte, badanie fazy 3 typu <i>superiority</i>.</p> <p>Wszyscy kwalifikujący się pacjenci zostali najpierw stratyfikowani na podstawie dwóch czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Według rodzaju przeszczepu (HSCT lub SOT); • Według ostatniego badania przesiewowego oznaczenia poziomu DNA CMV (wykrycie obecności materiału genetycznego [ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>, kwas deoksyrybonukleinowy, DNA] wirusa CMV) we krwi lub osoczu, skategoryzowanego do 3 grup poziomu stężenia DNA CMV na podstawie wyników badania ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. <i>quantitative polymerase chain reaction</i>, qPCR) w lokalnym lub centralnym laboratorium specjalistycznym. <p>Po stratyfikacji, pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 pod względem alokacji do otrzymania leczenia maribawirem w dawce 400 mg dwa razy dziennie lub IAT przez 8 tygodni, przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i>, IRT). W ramach grupy IAT badacz wybierał właściwe leczenie</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostarczenie świadomej zgody na udział w badaniu przed realizacją jakichkolwiek procedur związanych z badaniem. • Uczestnik badania musiał być biorcą przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu łitego. • Uczestnik badania musiał mieć udokumentowane zakażenie CMV we krwi lub w osoczu, z wynikiem testu przesiewowego wynoszącym ≥ 2730 jednostek międzynarodowych na mililitr (IU/mL) we krwi lub ≥ 910 IU/mL w osoczu, w 2 kolejnych oznaczeniach, oddzielonych od siebie o co najmniej 1 dzień, co zostało stwierdzone w lokalnym lub centralnym laboratorium specjalistycznym metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR) lub porównywalnymi badaniami ilościowymi oznaczania DNA CMV. Obie próbki powinny być pobrane w ciągu 14 dni przed randomizacją, przy czym druga próbka powinna być uzyskana w ciągu 5 dni przed randomizacją. To samo laboratorium i ten sam rodzaj próbki (krew pełna lub osocze) muszą być użyte do przeprowadzenia wskazanych analiz. • Uczestnik badania musiał wykazywać trwające zakażenie CMV, odporne (ang. <i>refractory</i>) na działanie ostatnio podawanych czterech leków przeciw CMV. Oporność (ang. <i>refractory</i>) definiuje się jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu $> 1 \log_{10}$ spadku poziomu DNA CMV we krwi lub w osoczu po 14-dniowym lub dłuższym okresie leczenia doustnym (ang. <i>intravenous</i>, IV) gancyklowirem lub doustnym walgancyklowirem, doustnym foskarnetem lub doustnym cydofowirem: <ul style="list-style-type: none"> o Uczestnicy badania, u których udokumentowano ≥ 1 mutacji genetycznych CMV związanych z opornością (ang. <i>resistant</i>) na gancyklowir/walgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir muszą również spełniać definicję opornego (ang. <i>refractory</i>) zakażenia CMV. • Lekarz prowadzący badanie musiał być przygotowany na leczenie pacjentów co najmniej jednym z dostępnych leków anty-CMV (gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir). Terapia łączona foskarnetem i cydofowirem nie była dozwolona w ramieniu IAT ze względu na możliwość wystąpienia poważnej nefrotoksyczności. • Wiek uczestników badania ≥ 12 lat. • Waga uczestników badania ≥ 35 kilogramów. • Uczestnik badania musiał uzyskać wszystkie poniższe wyniki w ramach przesiewowych badań laboratoryjnych (do kwalifikacji można wykorzystać wyniki z laboratorium centralnego lub laboratorium lokalnego): <ul style="list-style-type: none"> o Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ [$1,0 \times 10^9/\text{L}$]. o Liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$]. o Hemoglobina ≥ 8 gramów na decylitr (g/dL). 	<p><u>Interwencja:</u> maribawir</p> <p>Dwie tabletki maribawiru 200 mg podawano doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 8 tygodni.</p> <p>Maribawir miał być podawany (najlepiej) co 12 godzin (q12h). Jeśli dawkowanie q12h nie było możliwe, dawki miały być oddzielone o minimum 8 godzin. Jeśli czas podania pierwszej dawki maribawiru w Wizycie 2/Dniu 0 nie pozwalał na zachowanie co najmniej 8 godzin przerwy między dawkami, w Wizycie 2/Dniu 0 podawano tylko 1 dawkę maribawiru.</p> <p><u>Komparator:</u> leczenie przypisane przez badacza (ang. <i>investigator assigned treatment</i>, IAT)</p> <p>Leczenie przeciwwirusowe CMV (IAT) – 1 lub 2 leki z wymienionych: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, cydofowir.</p> <p>Dawka IAT i odstępy między dawkami zostały wybrane przez badacza na czas 8 tygodni.</p> <p>Przypisane przez badacza leczenie anty-CMV nie było uważane za produkt badany w kontekście tego badania. IAT był przepisywany przez badacza i albo podawany w szpitalu lub innym ośrodku używanym do podawania produktów doustnych zgodnie z lokalną standardową praktyką, a bo był przepisywany przez</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania. <p>Potwierdzony brak wirerii CMV został zdefiniowany jako stężenie DNA CMV w osoczu mniejsze niż dolna granica oznaczalności (ang. <i>lower limit of quantification</i>, LLOQ), czyli < 137 IU/mL, przy zastosowaniu testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test w 2 kolejnych próbkach po zakończeniu badania, w odstępie co najmniej 5 dni. Zgłaszano odsetek uczestników z potwierdzonym brakiem wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania, niezależnie od tego, czy przypisane do badania leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8 tygodni terapii i czy uczestnicy nie mogli otrzymać alternatywnego leczenia przeciw CMV.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania. <p>Kontrola objawów zakażenia CMV została zdefiniowana jako ustąpienie lub poprawa postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej lub zespołu CMV u uczestników z objawami na początku badania lub brak objawów postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej lub zespołu CMV u uczestników bez objawów na początku badania. Raportowano odsetek uczestników, którzy osiągnęli brak</p>

	<p>zgodne z założeniami badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • faza leczenia: 8 tyg., • faza follow-up: 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>, eGFR) > 30 mL/min/1,73m², oceniany według formuły Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) dla uczestników badania w wieku ≥ 18 lat lub formuły Schwartza dla uczestników badania w wieku < 18 lat. • Na etapie badań przesiewowych każda kobieta w wieku rozrodczym musiała uzyskać negatywny wynik testu ciążowego na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-HCG) w surowicy. Dodatkowe testy ciążowe z moczu mogły być wykonane zgodnie z wymogami danego ośrodka. Aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na przestrzeganie wszelkich stosownych wymogów antykoncepcyjnych zawartych w protokole badania. W przypadku mężczyzn, musieli oni wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń, zgodnie z protokołem badania, podczas okresu podawania leku i przez 90 dni po jego zakończeniu, jeśli byli leczeni maribawirem, gancyklowirem, walgancyklowirem lub cydofowirem oraz przez 180 dni po jego zakończeniu, jeśli byli leczeni foskarnetem. • Uczestnicy badania musieli być w stanie połykać tabletki lub przyjmować tabletki rozkruszone i/lub rozpuszczone w wodzie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy. • Uczestnicy badania musieli być gotowi oraz rozumieć i potrafić w pełni przestrzegać procedur badania i ograniczeń określonych w jego protokole. • Uczestnicy badania musieli być gotowi do dostarczenia niezbędnych próbek (np. biopsji) do diagnostyki postaci narządowych choroby cytomegalowirusowej (ang. <i>tissue invasive CMV disease</i>), na wyjściowym etapie badania, zgodnie z ustaleniami badacza. • Przewidywana długość życia uczestników badania musiała wynosić ≥ 8 tygodni. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie u pacjenta zakażenia CMV, które według najlepszej wiedzy Badacza jest uważane za odporne na leczenie (ang. <i>refractory or resistant</i>, R/R) z powodu nieodpowiedniego przestrzegania warunków wcześniejszego leczenia anty-CMV. • Pacjenci wymagający podawania gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru z powodu występowania innych schorzeń niż CMV w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania (np.: koinfekcja wirusem opryszczki pospolitej [ang. <i>herpes simplex virus</i>, HSV] wymagająca zastosowania któregośkolwiek z ww. środków po randomizacji) lub którzy wymagaliby jednoczesnego podawania maribawiru w przypadku zakażenia CMV. Uczestnik badania, który nie kontynuował stosowania tego samego leku (lub leków) anty-CMV (gancyklowiru, walgancyklowiru lub foskarnetu) podczas leczenia w ramach badania (jeśli został randomizowany do ramienia IAT), musiał zaprzestać ich stosowania przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania. Jeśli uczestnik badania był leczony cydofowirem i Badacz przydzielił mu inną terapię anty-CMV, musiał on zaprzestać jej 	<p>badacza i kupowany przez pacjenta w aptece komercyjnej.</p> <p><u>Kryteria doboru IAT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W momencie włączenia do badania badacz zdecydował, czy pacjent powinien pozostać na tej samej terapii anty-CMV, czy zmienić terapię w momencie randomizacji/rozpoczęcia leczenia. • Wykorzystywano jeden lub wstępnie określone połączenie dwóch dostępnych środków anty-CMV (GCV+FOS i CGV+FOS) spośród następujących: IV gancyklowir, doustny walgancyklowir, IV foskarnet lub IV cydofowir. • Dawka i schemat dawkowania IAT zależały od uznania badacza, który kierował się najlepszą praktyką kliniczną dla każdego pacjenta w oparciu o konkretną sytuację. • Badacze wybierali IAT znając wcześniejszy przebieg kliniczny leczenia dotychczasowego zakażenia CMV u danego pacjenta. Chociaż do włączenia do badania wymagana była oporność (R/R) na co najmniej jeden środek, pacjenci w ramieniu IAT niekoniecznie byli oporni na leczenie, które otrzymywali jako IAT zgodnie z protokołem badania. 	<p>wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania do tygodnia 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania. <p>Raportowano odsetek uczestników, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV po otrzymaniu 8-tygodniowego leczenia przypisanego do badania na koniec 8. tygodnia badania i utrzymali ten efekt w 12. 16. i 20. tygodniu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV po otrzymaniu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania w 12., 16. i 20. tygodniu badania. • Odsetek pacjentów, u których osiągnięto brak wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania oraz w tygodniach 12. i 20., niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii. • Odsetek pacjentów z nawrotem wiremii CMV podczas pierwszych 8 tygodni badania, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii. <p>Nawrót wiremii CMV definiowano jako stężenie DNA CMV w osoczu ≥ LLOQ przy zastosowaniu testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV w 2 kolejnych próbkach osocza w odstępie co najmniej 5 dni, po uzyskaniu potwierzonego braku wiremii, niezależnie od tego, czy przypisane do badania leczenie</p>
--	--	--	---	--

		<p>stosowania co najmniej 14 dni przed randomizacją w Wizycie 2/Dniu 0 i pierwszą dawką leku badanego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci otrzymujący leflunomid, letermowir lub artesunat w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania. Uczestnicy otrzymujący leflunomid musieli zaprzestać jego stosowania na co najmniej 14 dni przed randomizacją w wizycie 2/dniu 0 i pierwszą dawką leczenia w ramach badania. Uczestnicy otrzymujący letermowir musieli zaprzestać jego stosowania co najmniej 3 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania. Uczestnicy otrzymujący artesunat musieli zaprzestać jego stosowania przed podaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania. • Występowanie u pacjenta ciężkich wymiotów, biegunki lub innej ciężkiej choroby przewodu pokarmowego w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania, która uniemożliwiałaby podawanie leków doustnie lub dożołądkowo. • Występowanie u pacjenta znanej nadwrażliwości na substancję czynną lub na substancję pomocniczą leku stosowanego w badaniu. • Występowanie u pacjenta postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym siatkówki (np.: wirusowe zapalenie siatkówki CMV). • Wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) wynoszący > 5 x ULN (ang. <i>upper limit of normal</i>, górna granica normy) podczas badania przesiewowego lub wynik aminotransferazy alaninowej (AlAT) wynoszący > 5 x ULN podczas badania przesiewowego lub wynik bilirubiny całkowitej wynoszący $\geq 3,0$ x ULN podczas badania przesiewowego (z wyjątkiem udokumentowanego zespołu Gilberta), według analiz w lokalnym lub centralnym laboratorium. Uczestnicy badania z potwierdzonym za pomocą biopsji zapaleniem wątroby CMV nie byli wykluczani z udziału w badaniu, mimo że wyniki AspAT lub AlAT wynosiły > 5 x ULN podczas badania przesiewowego. • Występowanie u pacjenta dodatniego wyniku testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>, HIV). Uczestnicy badania musieli mieć potwierdzony ujemny wynik testu na HIV w ciągu 3 miesięcy od przystąpienia do badania lub, jeśli nie był dostępny, musieli zostać przebadani przez lokalne laboratorium w okresie przesiewowym. • Konieczność stosowania u pacjenta wentylacji mechanicznej lub podawania środków wspomagających hemodynamikę w momencie włączania do badania. • Pacjentki będące w ciąży lub karmiące piersią. • Wcześniejsze przyjmowanie przez pacjenta maribawiru. • Przyjmowanie przez pacjenta jakiegokolwiek badanego środka o znanej aktywności anti-CMV w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania lub badanej szczepionki CMV w dowolnym momencie. • Otrzymanie przez pacjenta jakiegokolwiek niezatwierdzonego środka leczniczego lub wyrobu medycznego w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli u pacjenta randomizowanego do IAT rozpoczęto podwójną terapię anti-CMV, dopuszczalne było odstawienie jednego środka po randomizacji, przy jednoczesnym kontynuowaniu stosowania drugiego środka. • Zmiany w wybranym(-ych) IAT podczas randomizacji mogły obejmować zmianę dawki (zwiększenie lub zmniejszenie) i/lub schematu dawkowania, ale nie mogły obejmować dodania lub zmiany na inny środek anti-CMV, który nie został wybrany podczas randomizacji. • Dodanie lub zmiana na inny środek anti-CMV zostało uznane za niepowodzenie dla celów analizy badania. • Dozwolone były zmiany między dożylnym gancyklowirem a doustnym walgancyklowirem. • Zabronione było stosowanie skojarzonej z cydofowirem i foskarnetem. 	<p>zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8 tygodni terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z nawrotem wiremii CMV w okresie 12 tygodni obserwacji, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii. • Odsetek pacjentów z nawrotem wiremii CMV w dowolnym momencie badania, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii. • Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia przypisanego do badania z nawrotem wiremii CMV podczas pierwszych 8 tygodni leczenia. • Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8-tygodniowe leczenie przypisane do badania z nawrotem wiremii CMV podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji. • Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia przypisanego do badania z nawrotem wiremii CMV podczas 20 tygodni badania. • Odsetek pacjentów z nawrotem wiremii CMV podczas leczenia przypisanego do badania. • Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót wiremii CMV podczas przerwy w leczeniu przypisanym do badania w okresie obserwacji. • Liczba pacjentów, u których na etapie wyjściowym badania stwierdzono oporność (ang. <i>resistance</i>) na wirusy CMV po zastosowaniu maribawiru. <p>Wiadomo, że substytucje aminokwasowe związane z opornością (ang. <i>resistance-associated amino acid substitution</i>, RAS) na maribawir są generalnie przypisane do genów</p>
--	--	---	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie u pacjenta nowotworu złośliwego, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry. Uczestnicy, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i u których wystąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej w opinii badacza, nie zostali włączeni do badania. • Pacjenci w trakcie leczenia ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C. • Występowanie u pacjenta jakiegokolwiek klinicznie istotnego problemu medycznego lub chirurgicznego, który w opinii badacza mógłby zakłócać interpretację wyników badania, stanowić przeciwwskazanie do podawania przypisanego leczenia w ramach badania lub zagrażać bezpieczeństwu lub dobru uczestnika. <p><u>Kryteria przejścia z IAT do leczenia ratunkowego maribawirem:</u> Przejście do ramienia ratunkowego było dozwolone po weryfikacji przez monitora medycznego kwalifikacji pacjenta do ramienia ratunkowego na podstawie spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów zdefiniowanych w protokole badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent miał zwiększony poziom wirerii CMV we krwi lub w osoczu o $\geq 1 \log_{10}$ od wartości wyjściowej, mierzony testem qPCR w lokalnym lub centralnym laboratorium specjalistycznym (porównywane miały być wyniki z tego samego laboratorium). Wyniki lokalnego laboratorium specjalistycznego musiały być udokumentowane. • U pacjenta wystąpiła postać narządowa choroby cytomegalowirusowej po pozostaniu na terapii przez co najmniej 3 tygodnie i spełniał on oba następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ DNA CMV we krwi lub w osoczu pacjenta zmniejszyło się $< 1 \log_{10}$ od wartości wyjściowej, co zmierzono za pomocą testu qPCR w lokalnym lub specjalistycznym laboratorium (porównywano wyniki z tego samego laboratorium). Wyniki lokalnego laboratorium specjalistycznego musiały być udokumentowane. ○ Obecność postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej u pacjentów objawowych nie uległa poprawie lub pogorszyła się w ocenie badacza LUB u pacjenta, który był bezobjawowy na początku, rozwinęła się postać narządowa choroby cytomegalowirusowej. • Pacjent nie osiągnął klirensu wirerii CMV (oceniało wyniki z tego samego laboratorium), co wymagało kontynuacji leczenia anty-CMV ORAZ pacjent wykazał nietolerancję na IAT, o czym świadczy 1 z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ostre zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, przypisywane toksyczności leczenia (cydofowir, foskarnet). ○ Wystąpienie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego podczas leczenia cydofowirem lub foskarnetem. ○ Rozwój neutropenii ($ANC < 500/mm^3 [0,5 \times 10^9/L]$) podczas leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem. <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 352</p>		<p>pUL97 i pUL27. Przeprowadzono genotypowanie w celu zidentyfikowania RAS mapujących do genów pUL97 i pUL27. Raportowano liczbę uczestników, którzy mieli oporność CMV na maribawir na etapie początkowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów, u których wystąpiła oporność (ang. <i>resistance</i>) na maribawir po rozpoczęciu badania. • Liczba pacjentów, którzy zmarli z powodu jakiegokolwiek przyczyny w trakcie trwania badania do jego zakończenia. <p>Analizowano śmiertelność z wszystkich przyczyn do końca badania, niezależnie od zastosowania leczenia ratunkowego lub alternatywnego leczenia anty-CMV. Raportowano liczbę uczestników, którzy zmarli podczas całego okresu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do śmierci z powodu jakiegokolwiek przyczyny. • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania po rozpoczęciu leczenia ratunkowego maribawirem. • Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe maribawirem, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w 8. tygodniu badania z utrzymaniem efektu w tygodniu 16. • Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAEs) i poważne TEAEs na przestrzeni okresu obserwacji w trakcie leczenia. <p>TEAEs zdefiniowano jako wszelkie zdarzenia niepożądane, których data rozpoczęcia przypadła na</p>
--	--	---	--	---

		Grupa maribawiru: 235 Grupa IAT: 117		pierwszą dawkę leczenia lub po niej, lub które miały datę rozpoczęcia przed datą pierwszej dawki leczenia, ale ich nasilenie wzrosło po pierwszej dawce leczenia.
SHP620-202 NCT01611974 <i>Papanicolaou 2019</i> <u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Takeda (Shire)	Wieloośrodkowe, randomizowane, zróżnicowane pod względem dawki, podwójnie zaślepione, badanie fazy 2. Zakwalifikowanych do badania pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do otrzymania doustnego maribawiru w dawce 400 mg, 800 mg lub 1200 mg 2 razy na dobę, po ich stratyfikacji według typu przeszczepu (SCT lub SOT). Przed podaniem dawki badanego leku personel badania kontaktował się z interaktywnym systemem odpowiedzi głosowych i internetowych (ang. <i>interactive voice and web response system</i> , IXRS) w celu uzyskania numeru zestawu leków. IXRS randomizował pacjentów, używając centralnego procesu randomizacji blokowej. Wszyscy pacjenci otrzymywali maribawir, ale pacjenci, badacze i personel badawczy zostali zaślepieni co do dawki. Przepisanie do leczenia wszystkich pacjentów z maribawirem pozostało zaślepione na poziomie ośrodka przez cały okres badania. Pacjenci byli oceniani co tydzień do 6 tygodnia leczenia, co 2 tygodnie do 12 tygodnia, a następnie co 4 tygodnie do 24 tygodnia.	<u>Kryteria włączenia do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek uczestników badania ≥ 12 lat. • Waga uczestników badania ≥ 40 kilogramów. • Uczestnik badania musiał być biorcą przeszczepu komórek macierzystych lub narządów litych. • Uczestnik badania musiał mieć udokumentowane zakażenie CMV we krwi lub w osoczu, z wartością badania przesiewowego wynoszącą ≥ 1000 kopii DNA/mL. • Uczestnik badania musiał wykazywać obecność zakażenia CMV opornego (ang. <i>resistant</i>) (znane były mutacje genetyczne CMV) lub opornego (ang. <i>refractory</i>) (brak odpowiedzi klinicznej) na leczenie gancyklowirem/walgantym lub foskarnetem. • W przypadku kobiet, uczestniczki badania musiały być po okresie menopauzy, po zabiegu chirurgicznego wycięcia narządów rodnych lub wykazać negatywny wynik testu ciąży przed randomizacją. • Uczestnik badania musiał wykazać możliwość połykania tabletek. • Uczestnik badania musiał wyrazić świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. • Uczestnicy badania musieli poddać się ocenie badacza w celu ustalenia, czy profilaktyka zakażeń herpeswirusami innymi niż CMV (np. wirusem opryszczki zwykłej [HSV typu 1 i typu 2] oraz wirusem ospy wietrznej [ang. <i>Varicella-zoster virus</i>, VZV]) jest właściwa zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce lub standardowymi praktykami, pamiętając, że maribawir nie jest aktywny <i>in vitro</i> wobec tych wirusów. <u>Kryteria wykluczenia z badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie przez pacjenta jakiegokolwiek innego środka przeciw CMV. • Występowanie u pacjenta zakażenia CMV, które jest uważane za oporne (R/R) ze względu na niewłaściwe stosowanie wcześniejszego doustnego leczenia anty-CMV. • Występowanie u pacjenta ciężkich wymiotów, biegunki lub innej ciężkiej choroby przewodu pokarmowego w ciągu 24 godzin przed przyjęciem do badania. • Występowanie u pacjenta ciężkich zaburzeń czynności wątroby. • Konieczność stosowania u pacjenta wentylacji mechanicznej lub podawania środków wspomagających hemodynamikę w momencie włączenia do badania. • Oczekiwany czas przeżycia pacjenta wynosił mniej niż 6 tygodni. • Pacjentki będące w ciąży lub karmiące piersią. 	<u>Interwencja:</u> maribawir Pacjenci otrzymywali doustnie maribawir w jednej z 3 wielkości dawek (400 mg, 800 mg lub 1200 mg 2 razy dziennie) przez maksymalny okres 24 tygodni. <u>Komparator:</u> brak	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z potwierdzonym brakiem wirerii CMV w osoczu w ciągu 6 tygodni. Potwierdzony brak obecności DNA CMV w osoczu w ciągu 6 tygodni był definiowany jako 2 następujące po sobie wyniki braku obecności DNA CMV w czasie leczenia, oddzielone od siebie o ≥ 5 dni (analizowane przez centralne laboratorium). Próbki krwi pobierano w dniach 1 i 8, co tydzień w tygodniach 2–6 i 1 raz w tygodniach 8, 10, 12, 16, 20 i 24 (okres leczenia) oraz w tygodniach 1, 4, 8 i 12 (okres obserwacji). <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>, TEAE). TEAE to zdarzenia, które wystąpiły u pacjenta w trakcie lub po podaniu badanego leku przez 7 dni po podaniu ostatniej dawki tego leku lub zdarzenia, które wystąpiły przed podaniem badanego leku i powróciły ze zwiększonym nasileniem po przyjęciu tego leku przez 7 dni po podaniu jego ostatniej dawki. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót CMV. Nawrót CMV definiowano jako uzyskanie braku wirerii CMV w osoczu w dowolnym czasie po dniu 1. badania w co najmniej 2 kolejnych próbkach oddzielonych o co najmniej 5 dni, a następnie

	<p>Pacjenci, którzy przegrali stosowanie maribawiru, byli oceniani po 1, 4, 8 i 12 tygodniach od zakończenia leczenia.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza leczenia: 24 tyg., faza follow-up: 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Występowanie u pacjenta innego klinicznie istotnego stanu medycznego lub chirurgicznego. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Ogółem: 120</p> <p>Grupa maribawiru 400 mg: 40</p> <p>Grupa maribawiru 800 mg: 40</p> <p>Grupa maribawiru 1200 mg: 40</p>		<p>wykrycie obecności DNA CMV w osoczu w co najmniej 2 kolejnych próbkach oddzielonych o co najmniej 5 dni (analizowanych przez laboratorium centralne).</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do osiągnięcia pierwszego potwierdzonego braku wirerii CMV w osoczu w ciągu 6 tygodni i w dowolnym momencie badania. Czas do nawrotu CMV. Bezpieczeństwo.
<p>SHP620-203 EudraCT: 2010-024247-32 <i>Maertens 2019</i></p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ViroPharma/Shire Development</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, zróżnicowane pod względem dawki, badanie fazy 2.</p> <p>Zakwalifikowani pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymania doustnego maribawiru w jednej z trzech dawek o różnej mocy lub doustnego walgancyklowiru (razem, jako lek badany), po stratyfikacji według typu przeszczepu (SCT lub SOT).</p> <p>Aby zapewnić możliwość oceny aktywności maribawiru przy stosunkowo wysokich poziomach wirerii, badanie było ukierunkowane na min. ~25% wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy wykazali $\geq 10\ 000$ kopii DNA CMV/mL w osoczu na początku badania.</p> <p>Przed podaniem dawki badanego leku personel badania kontaktował się z interaktywnym systemem odpowiedzi głosowych i internetowych (ang. <i>interactive voice and web response system, IXRS</i>) w celu uzyskania numeru zestawu leków. IXRS randomizował pacjentów,</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek uczestników badania ≥ 18 lat. Uczestnik badania musiał być biorcą przeszczepu komórek macierzystych lub narządów litych. Uczestnik badania musiał mieć udokumentowane zakażenie CMV we krwi lub w osoczu, z wartością badania przesiewowego wynoszącą od ≥ 1000 do < 100000 kopii DNA/mL, określoną za pomocą testy qPCR lub porównywalnego typu testu ilościowego CMV. Pacjenci, którzy przyjmowali leki o znanej aktywności anty-CMV, musieli zaprzestać ich stosowania co najmniej 14 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których występowała postać narządowa choroby CMV oraz zakażenie CMV, o którym wiadomo było, że jest oporne na gancyklowir/walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Ogółem: 161</p> <p>Grupa maribawiru ogółem: 120, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa maribawiru 400 mg: 40 Grupa maribawiru 800 mg: 40 Grupa maribawiru 1200 mg: 40 <p>Grupa walgancyklowiru 900 mg: 41</p>	<p><u>Interwencja:</u> maribawir</p> <p><u>Komparator:</u> walgancyklowir</p> <p>Pacjenci otrzymywali doustnie maribawir w 1 z 3 dawek (400 mg, 800 mg lub 1200 mg 2 razy dziennie) lub doustnie walgancyklowir (tygodnie 1-3: 900 mg 2 razy dziennie, po tygodniu 3: 900 mg 1 raz dziennie; z dostosowaniem dawki do funkcji nerek) przez maksymalny okres 12 tygodni.</p> <p>Przypisanie do leczenia było znane. Jednakże pacjenci otrzymujący maribawir byli zaślepieni co do dawki, podczas gdy podawanie walgancyklowiru było jawne.</p>	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z potwierdzonym brakiem wirerii CMV w osoczu (laboratorium centralne) w ciągu 3 tygodni i w ciągu 6 tygodni, definiowanym jako 2 kolejne wyniki braku wirerii CMV po leczeniu (< 200 kopii DNA/ml), oddzielone od siebie o co najmniej 5 dni. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót CMV. Czas do pierwszego wyniku potwierdzającego brak wirerii CMV w osoczu w ciągu pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nawrót zakażenia CMV. Czas do pierwszego nawrotu zakażenia CMV podczas badania po uzyskaniu odpowiedzi wirusologicznej. Bezpieczeństwo.

<p>używając centralnego procesu randomizacji blokowej.</p> <p>Pacjenci przydzieleni do otrzymywania maribawiru, badacze i personel badawczy wiedzieli, że otrzymują maribawir, ale byli zaślepieni co do mocy dawki; podawanie walgancyklowiru było jawne. Przypisanie do leczenia wszystkich pacjentów z maribawirem pozostało zaślepienie na poziomie ośrodka przez cały czas trwania badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • faza leczenia: 12 tyg., • faza follow-up: 12 tyg. 			
---	--	--	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assesment report Livtency*, EMA/792160/2022, 15 September 2022.

Poziom dowodów naukowych głównego badania rejestracyjnego (SOLSTICE) określono jako kategoria C (RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Livtency w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Japanese Recipients of a Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) or Solid Organ Transplant (SOT) (NCT05137717)	3	W trakcie rekrutacji	Nie określono	23.12.2021 r.	Brak danych	Szacunkowa data zakończenia badania: 31.07.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 44	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137717?term=maribavir&draw=2&rank=1	–
Nie	A Phase 3, Open-label, Single-arm, Repeated-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in	3	Nie prowadzono jeszcze rekrutacji	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia: 31.03.2023 r.	Brak danych	Szacunkowa data zakończenia badania: 17.02.2027 r.	Szacowana liczba uczestników: 80	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05319353?term=mariba	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Children and Adolescents Who Have Received a Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) or a Solid Organ Transplant (SOT) (NCT05319353)								vir&draw=2&rank=2	
Nie	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on Maribavir (TAK-620) Pharmacokinetics in Healthy Adult Participants (NCT05382104)	1	Zakończono	Nie określono	01.06.2022 r.	Brak danych	01.07.2022 r.	31	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05382104?term=maribavir&draw=2&rank=3	–
Nie	A Phase 1, Open-label, Randomized, Cross-over Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Mar baviir Administered in Healthy Japanese Subjects Compared With Matched, Healthy, Non-Hispanic, Caucasian Subjects and to Assess Dose-Proportionality of 3 Doses of Maribavir in the Japanese Subjects (NCT04497883)	1	Zakończono	Nie określono	07.08.2020 r.	Brak danych	12.11.2020 r.	24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497883?term=maribavir&draw=2&rank=4	08.02.2022 r.
Nie	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover, Bioavailability, Dose Proportionality, and Food Effect Study Comparing the Pharmacokinetics and Palatability of Two Candidate Pediatric Powder-for-Oral-Suspension Formulations of Mar baviir to the Current Maribavir Tablet Formulation Administered in Healthy Adult Subjects (NCT04131556)	1	Przerwane	Nie określono	25.10.2019 r.	Brak danych	06.01.2020 r.	20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04131556?term=maribavir&draw=2&rank=5	19.01.2021 r.
Nie	A Phase 1, Open-label, 2-period Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of SHP620 (Mar baviir) on the Pharmacokinetics of Digoxin and Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects (NCT02775240)	1	Zakończono	Nie określono	21.07.2016 r.	Brak danych	12.06.2016 r.	18	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775240?term=maribavir&draw=2&rank=6	16.01.2019 r.
Nie	A Phase 2, Randomized Study to Assess the Safety and Anticytomegalovirus (CMV) Activity of Different Doses of Maribavir for	2	Zakończono	Nie określono	17.07.2012 r.	Brak danych	05.12.2014 r.	120	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611974?	17.12.2015 r.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Treatment of CMV Infections That Are Resistant or Refractory to Treatment With Ganciclovir/Valganciclovir or Foscarnet in Transplant Recipients (NCT01611974)								term=maribavir&draw=2&rank=7	
Tak	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Compared to Valganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (NCT02927067)	3	Zakończono	Nie określono	14.04.2017 r.	Brak danych	19.06.2022 r.	553	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927067?term=maribavir&draw=2&rank=8	–
Tak	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir (NCT02931539)	3	Zakończono	Nie określono	22.12.2016 r.	Brak danych	17.08.2020 r.	352	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931539?term=maribavir&draw=2&rank=9	23.09.2021 r.
Nie	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Assess the Safety, Tolerability, and Prophylactic Anti-cytomegalovirus Activity of Maribavir in Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplants (NCT00223925)	2	Zakończono	Nie określono	28.10.2004 r.	Brak danych	05.04.2006 r.	111	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00223925?term=maribavir&draw=2&rank=10	–
Nie	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Maribavir for the Prevention of Cytomegalovirus Disease in Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplants (NCT00411645)	3	Zakończono	Nie określono	13.12.2006 r.	Brak danych	23.05.2009 r.	681	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411645?term=maribavir&draw=3&rank=11	03.06.2015 r.
Nie	A Randomized, Double-blind Study To Assess The Efficacy And Safety Of Prophylactic Use Of Maribavir Versus Oral Ganciclovir For The Prevention	3	Zakończono	Nie określono	23.07.2007 r.	Brak danych	14.09.2009 r.	307	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00497796?	04.06.2015 r.

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Of Cytomegalovirus Disease In Recipients Of Orthotopic Liver Transplants (NCT00497796)								term=maribawir&draw=3&rank=12	
Nie	A Phase I/II Trial to Evaluate the Tolerability, Anti-CMV Activity and Pharmacokinetics of 1263W94 Following Multiple Oral Administration of Escalating Doses in HIV-Infected Patients With Asymptomatic CMV Shedding (NCT00002373)	1/2	Zakończono	Nie określono	Brak danych	Brak danych	Brak danych	56	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002373?term=maribawir&draw=3&rank=13	–
Nie	A Multinational, Non-Interventional, Retrospective Study on CMV Infection Outcomes, Treatment Patterns and Healthcare Utilization Study (OTUS) Among Solid Organ Transplant (SOT) Recipients in Europe and Canada (OTUS SOT Extension in the EUCAN Countries: Austria, Belgium, Canada, Greece, Israel, Italy, Netherlands, Poland and Sweden) (NCT05576805)	Nie dotyczy	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia: 31.03.2023 r.	Brak danych	Szacunkowa data zakończenia: 30.09.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 240	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576805?term=maribawir&draw=3&rank=14	–
Nie	A Multinational, Non-Interventional, Retrospective Study on CMV Infection Outcomes, Treatment Patterns and Healthcare Utilization Study (OTUS) Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients in Europe and Canada (OTUS HSCT Extension in the EUCAN Countries: Austria, Belgium, Canada, Greece, Israel, Netherlands, Poland and Serbia) (NCT05571137)	Nie dotyczy	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	Szacunkowa data rozpoczęcia: 31.03.2023 r.	Brak danych	Szacunkowa data zakończenia: 30.09.2023 r.	Szacowana liczba uczestników: 210	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05571137?term=maribawir&draw=3&rank=15	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 16.02.2023].

PODSUMOWANIE:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Livtency (maribawir) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 15 badań w tym 2 badania rejestracyjne: NCT02931539 oraz NCT01611974. Dla połowy odnalezionych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Poza wskazanymi badaniami rejestracyjnymi, rezultaty zostały przedstawione głównie dla badań oceniających maribawir stosowany w profilaktyce zakażeń CMV.

5.4 Ocena jakości badań

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiu i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przeprowadzania dla niego oceny jakości.

1.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego SHP620-303 (SOLSTICE) oraz badania wspierającego SHP620-203.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assesment report Livtency*, EMA/792160/2022, 15 September 2022.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie SHP620-203

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicines Agency, *CHMP assesment report Livtency*, EMA/792160/2022, 15 September 2022.

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badań rejestracyjnych z wykorzystaniem skali Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych.

Badanie SHP620-303 (SOLSTICE) oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 3 z nich przypisano pewne zastrzeżenia w zakresie błędu systematycznego, a 2 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Ponadto, wykonana ocena wskazuje na niską wiarygodność wyników badania, a zidentyfikowane odstępstwa od protokołu mogą znacząco wpływać na uzyskane wyniki.

W badaniu SHP620-203 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wykazujące pewne zastrzeżenia.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym głównym badaniu rejestracyjnym jako komparator przyjęto terapię anty-CMV przypisaną przez badacza (IAT).

W przypisanym przez badacza ramieniu leczenia anty-CMV można było wykorzystać 1 lub 2 (tylko jeśli aktualna skojarzona terapia pacjenta w momencie włączenia do badania była kontynuowana po randomizacji lub rozpoczęta w momencie randomizacji) z następujących 4 leków anty-CMV:

- Gancyklowir,
- Walgancyklowir,
- Foscarnet,
- Cydofowir.

Zmiana z gancyklowiru na walgancyklowir lub odwrotnie była dozwolona. Zabroniona była terapia skojarzona cydofowiru z foscarnetem.

W badaniu SHP620-203 jako komparator przyjęto walgancyklowir.

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego można wnioskować, iż w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Zgodnie z analizowanymi dokumentami w przypadku zakażenia wirusem CMV wskazywane, możliwe opcje to: gancyklowir (*i.v.*), walgancyklowir, foscarnet oraz cydofowir, a dla pacjentów z chorobą niereagującą lub oporną na ww. leki, możliwe opcje to: maribawir, letermowir, leflunomid i artesunat. W związku z powyższym opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszym postępowaniu oraz, na które z nich pacjent wykazuje oporność (R/R).

W Polsce refundowany jest walgancyklowir (refundacja apteczna) oraz letermowir (w ramach programu lekowego, w zawężonym wskazaniu).

WNIOSKI:

Przyjęte w badaniach rejestracyjnych komparatory uznano za istotne dla ocenianej technologii. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż foscarnet oraz cydofowir, wskazywane w wytycznych jako opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu nie są opcją refundowaną zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. Jednakże istnieją możliwości finansowania tych leków w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz importu docelowego. Możliwe jest również rozliczenie leczenia zakażenia/choroby CMV przy wykorzystaniu foscarnetu lub cydofowiru w ramach hospitalizacji.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie SHP620-303 (SOLSTICE):

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Liczba pacjentów, którzy zmarli z powodu jakiegokolwiek przyczyny w trakcie trwania badania do jego zakończenia.
 - Czas do śmierci z powodu jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wiremii CMV na koniec 8. tygodnia badania.
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania.
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania.
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV po otrzymaniu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania w 12., 16. i 20. tygodniu badania.
 - Odsetek pacjentów, u których osiągnięto brak wiremii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania oraz w tygodniach 12. i 20., niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii.

- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania po rozpoczęciu leczenia ratunkowego maribawirem.
- Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe maribawirem, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w 8. tygodniu badania z utrzymaniem efektu w tygodniu 16.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV podczas pierwszych 8 tygodni badania, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii.
 - Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV w okresie 12 tygodni obserwacji, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii.
 - Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV w dowolnym momencie badania, niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii.
 - Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia przypisanego do badania z nawrotem wirerii CMV podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.
 - Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8-tygodniowe leczenie przypisane do badania z nawrotem wirerii CMV podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji.
 - Odsetek pacjentów, którzy ukończyli 8 tygodni leczenia przypisanego do badania z nawrotem wirerii CMV podczas 20 tygodni badania.
 - Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV podczas leczenia przypisanego do badania.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót wirerii CMV podczas przerwy w leczeniu przypisanym do badania w okresie obserwacji.
 - Liczba pacjentów, u których na etapie wyjściowym badania stwierdzono oporność (ang. *resistance*) na wirusy CMV po zastosowaniu maribawiru.
 - Liczba pacjentów, u których wystąpiła oporność (ang. *resistance*) na maribawir po rozpoczęciu badania.
- Bezpieczeństwa:
 - Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) i poważne TEAEs na przestrzeni okresu obserwacji w trakcie leczenia.

UWAGI ANALITYKÓW:

W protokole głównego badania rejestracyjnego punkty końcowe odnoszące się do śmierci pacjentów z jakiegokolwiek przyczyny zakwalifikowano do oceny skuteczności leczenia maribawirem. Jednakże Analitycy Agencji uznają, iż tego typu punkty końcowe powinny być rozważane w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania przedmiotowego produktu leczniczego, jako rodzaj zdarzenia niepożądanego.

Badanie SHP620-203:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia.
- Jakości życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Odsetek pacjentów z potwierdzonym brakiem wirerii DNA CMV w osoczu (testy w laboratorium centralnym) na końcu 3. i 6. tygodnia badania.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót CMV.
 - Czas do pierwszego wyniku potwierdzającego brak wirerii CMV w osoczu w ciągu pierwszych 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia.
 - Czas do pierwszego nawrotu zakażenia CMV podczas badania po uzyskaniu odpowiedzi wirusologicznej.
- Bezpieczeństwa:
 - Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) i poważne TEAEs.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Ograniczenia głównego badania rejestracyjnego zidentyfikowane przez Agencję:

- wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora;
- 5 różnych opcji leczenia w ramieniu komparatora;
- do protokołu badania wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów;
- definiowanie oporności (ang. *refractory*) niezgodne z przyjętymi na świecie standardami;
- pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność;
- do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia;
- zidentyfikowano liczne dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów;
- testy stosowane w laboratorium centralnym wykazywały niższą czułość w stosunku do testów używanych w laboratoriach lokalnych;
- brak porównania wyników w podziale na poszczególne substancje podawane w ramieniu kontrolnym.

Ograniczenia badania SHP620-203 zidentyfikowane przez Agencję:

- populacja z badania nie obejmuje w pełni populacji ze wskazania docelowego leku Livtency;
- zidentyfikowano liczne naruszenia protokołu badania w trakcie jego trwania (u 95% pacjentów);

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia głównego badania rejestracyjnego zidentyfikowane przez Agencję:

- niska liczebność próby;
- wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora;
- 5 różnych opcji leczenia w ramieniu komparatora;
- brak zaślepienia;
- definiowanie oporności (ang. *refractory*) niezgodne z przyjętymi na świecie standardami;

Ograniczenia badania SHP620-203 zidentyfikowane przez Agencję:

- niska liczebność próby;
- badanie fazy 2;
- brak zaślepienia;

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia głównego badania rejestracyjnego zidentyfikowane przez Agencję:

- punkty końcowe dotyczące przeżycia nie były pierwszorzędnymi punktami końcowymi badania;
- brak wyników dla punktów końcowych odnoszących się do jakości życia pacjentów;
- niska liczebność próby;
- wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora;
- krótki czas trwania badania;
- brak porównania wyników w podziale na poszczególne substancje podawane w ramieniu kontrolnym;
- brak przekonujących dowodów na skuteczność ocenianego leku;

Ograniczenia badania SHP620-203 zidentyfikowane przez Agencję:

- brak wyników dla punktów końcowych odnoszących się do przeżycia pacjentów;
- brak wyników dla punktów końcowych odnoszących się do jakości życia pacjentów;
- niska liczebność próby;
- badanie fazy 2;
- krótki czas trwania badania;
- populacja z badania nie obejmuje w pełni populacji ze wskazania docelowego leku Livtency;

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiu i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przeprowadzania dla niego oceny jakości.

Zidentyfikowano 1 główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Livtency do stosowania u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) z chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT). Było to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy 3.

Dodatkowo ocenie poddano badanie wspierające dla produktu leczniczego Livtency stosowanego w ramach terapii wyprzedzającej pacjentów z zakażeniem CMV po przeszczepie HSCT lub SOT. Było to wieloośrodkowe, randomizowane, zróżnicowane pod względem dawki, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy 2, dotyczące stosowania maribawiru w porównaniu z walgancyklowirem.

Jakość badań oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie SHP620-303 (SOLSTICE) oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 3 z nich przypisano pewne zastrzeżenia w zakresie błędu systematycznego, a 2 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. W badaniu SHP620-203 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wykazujące pewne zastrzeżenia.

Głównymi ograniczeniami zidentyfikowanym przez Agencję były liczne odstępstwa od protokołu głównego badania rejestracyjnego. Do protokołu wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów. Definiowanie oporności (ang. *refractory*) w badaniu SOLTICE było niezgodne z przyjętymi na świecie standardami. Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność, a ponadto, do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia. Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki oraz wskazują na niski poziom wiarygodności badania.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiru i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne – SHP620-303 (SOLSTICE) – populacja pacjentów z trwającym zakażeniem CMV, opornych (ang. refractory) na działanie ostatnio podawanych: gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu i cydofowiru

Zgodnie z protokołem badania, grupa wyodrębniona podczas randomizacji (ang. *randomized set*) stanowiła grupę poddaną analizie pierwotnej (ang. *primary analysis set*).

Do badania zakwalifikowano 415 pacjentów, z czego 352 osoby zostały włączone do badania i poddane randomizacji (ang. *randomized set*). W wyniku randomizacji 235 pacjentów zostało włączonych do ramienia maribawiru, a 117 pacjentów do ramienia IAT. Do analiz wykorzystano również zmodyfikowaną grupę pacjentów wyodrębnioną w trakcie procesu randomizacji (ang. *modified randomized set*), w której wykluczono 2 osoby, po jednej w każdym ramieniu badania (zostali oni poddani randomizacji ale nie byli leczeni). Dodatkowo, analizy były przeprowadzane w grupie pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. *per-protocol set*, PP set). Z grupy PP wykluczono 21 pacjentów z poważnymi odstępstwami od protokołu.

Charakterystyka demograficzna uczestników badania była podobna pomiędzy grupami pod względem rasy, pochodzenia etnicznego, wzrostu, wagi i BMI. Mediana wieku pacjentów w ramieniu stosującym maribawir wynosiła 57 lat, a w ramieniu IAT 54 lata. W grupie maribawiru występował większy odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z grupą IAT (odpowiednio 23,0% i 13,7%), a także większy odsetek pacjentów płci męskiej (odpowiednio 63,0% i 55,6%).

Pacjentów w ramieniu IAT przydzielono do 5 grup lekowych:

- gancyklowir/walgancyklowir – 56 osób;
- foskarnet – 47 osób;
- cydofowir – 6 osób;
- gancyklowir/foskarnet – 3 osoby;
- walgancyklowir/foskarnet – 4 osoby.

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu.

Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny

W obu ramionach badania wykazano podobny odsetek śmierci wśród pacjentów (11,5% w ramieniu MBV i 11,1% w ramieniu kontrolnym). Nie zaobserwowano wpływu maribawiru na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie pacjentów przyjmujących maribawir w porównaniu z grupą IAT.

Analiza jakości życia

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Livtency na jakość życia pacjentów.

Analiza punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

Pierwszorzędowym punktem końcowym głównego badania rejestracyjnego był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania; MBV vs IAT (randomized set); badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

Punkt końcowy	MBV		IAT		Skorygowana różnica w odsetku pacjentów (%) (95%CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania	235	131 (55,7)	117	28 (23,9)	32,8 (22,80–42,74)	<0,001

MBV – maribawir; IAT – terapia przypisana przez badacza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 81.

Potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane) odnotowano u 131 osób w ramieniu MBV w porównaniu do 28 osób w ramieniu kontrolnym. Po skorygowaniu czynników stratyfikacyjnych (typ przeszczepu oraz grupa wyjściowego stężenia DNA CMV w osoczu) przy użyciu testu CMH (ang. *Cochran-Mantel-Haenszel test*), różnica w odsetku pacjentów pomiędzy badanymi grupami wyniosła 32,8%. Uzyskany wynik skorygowanej różnicy (ang. *adjusted difference*) wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora (skorygowana różnica=32,8% [95%CI: 22,80; 42,74], p<0,001).

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano dodatkowo analizy wrażliwości, których wyniki potwierdziły wyniki analizy pierwotnej.

Analiza w podgrupie pacjentów, którzy przyjmowali przypisane leczenie do końca 8. tygodnia badania, wykazała brak istotnej statystycznie wyższości maribawiru w stosunku do komparatora pod względem potwierdzonego braku wirerii CMV (skorygowana różnica=10,2% [95%CI: -7,01; 27,41], p=0,245). Wyniki dla wskazanej podgrupy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania; MBV vs IAT (randomized set); badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

Punkt końcowy	MBV		IAT		Skorygowana różnica w odsetku pacjentów (%) (95%CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania*	235	129 (70,5)	117	22 (59,5)	10,2 (-7,01–27,41)	0,245

* Liczba pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania w ramieniu MBV wyniosła 183 osoby, a w ramieniu IAT 37 osób.

MBV – maribawir; IAT – terapia przypisana przez badacza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 82.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym badania SHP620-303 (SOLSTICE) był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane), a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania; MBV vs IAT (randomized set); badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

Punkt końcowy	MBV		IAT		Skorygowana różnica w odsetku pacjentów (%) (95%CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania	235	44 (18,7)	117	12 (10,3)	9,5 (2,02–16,88)	0,013

MBV – maribawir; IAT – terapia przypisana przez badacza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 86.

Potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania odnotowano u 44 osób w ramieniu MBV vs. u 12 osób w ramieniu kontrolnym. Skorygowana różnica w odsetku pacjentów pomiędzy badanymi grupami wyniosła 9,5%. Uzyskany wynik skorygowanej różnicy wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora (Skorygowana różnica=32,8% [95%CI: 22,80; 42,74], p<0,001).

Podobnie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, analiza w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania wykazała brak istotnej statystycznie wyższości maribawiru w stosunku do komparatora (skorygowana różnica=6,2% [95%CI: -7,54; 19,84], p=0,379). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania; MBV vs IAT (randomized set); badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

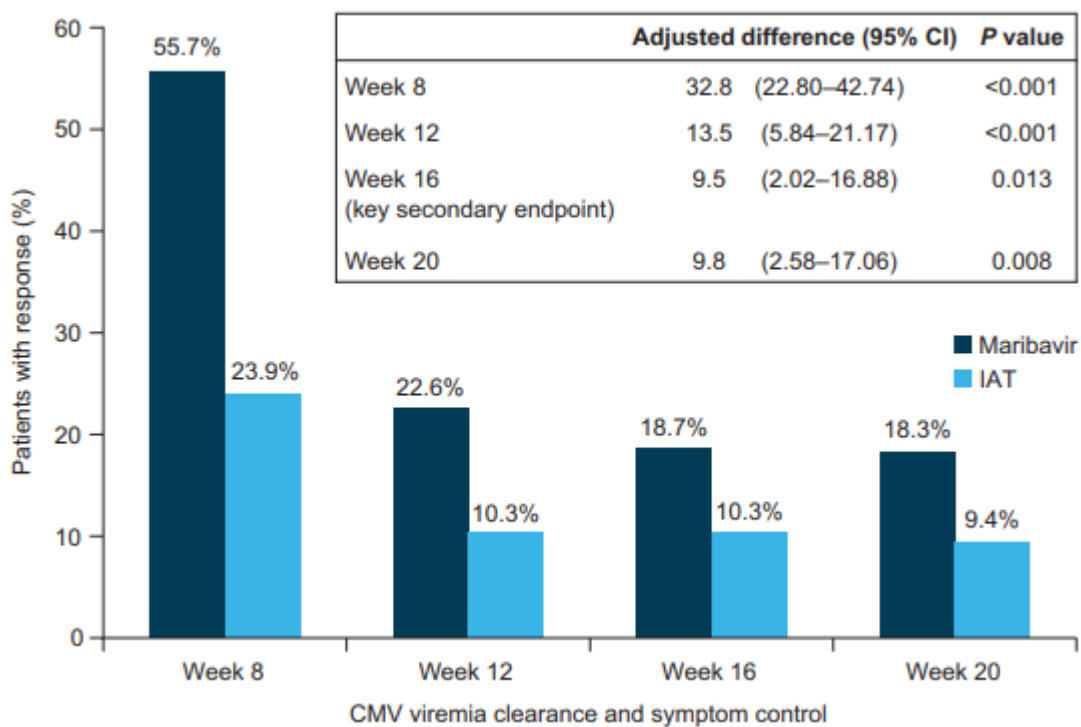
Punkt końcowy	MBV		IAT		Skorygowana różnica w odsetku pacjentów (%) (95%CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania, a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania*	235	44 (24,0)	117	6 (16,2)	6,2 (-7,54–19,84)	0,379

* Liczba pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania w ramieniu MBV wyniosła 183 osoby, a w ramieniu IAT 37 osób.

MBV – maribawir; IAT – terapia przypisana przez badacza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 86.

Analiza wyników skorygowanej różnicy dla punktów końcowych dotyczących uzyskania przez pacjentów potwierdzonego klirensu wirerii CMV i kontroli objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania i utrzymania efektu w czasie (tygodnie badania 12., 16. i 20.) również wykazała istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora. Wyniki przedstawia poniższy wykres.



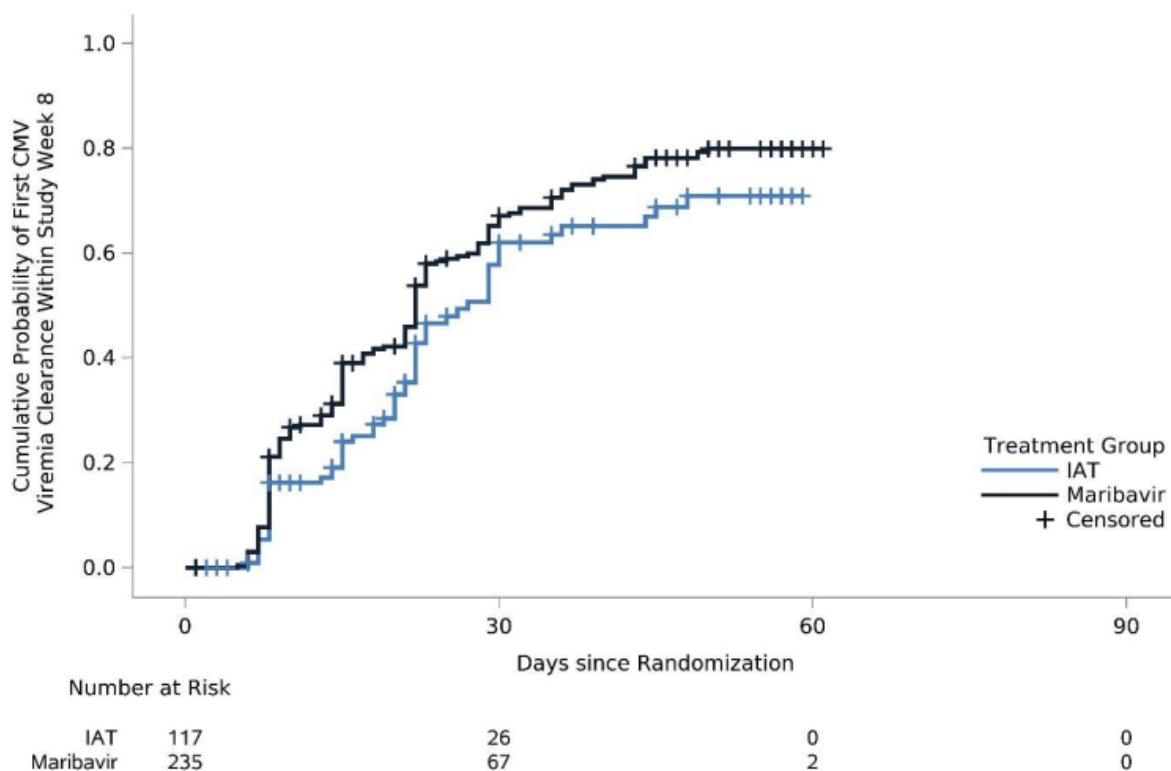
Wykres 2. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych: potwierdzony brak wiremii i kontrola objawów w 8. tygodniu badania utrzymana przez 12., 16. i 20. tydzień badania

Źródło: R.K. Avery et. al., *Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial*, CID 2022;75(4):690–701.

Analiza pozostałych punktów końcowych

Czas do osiągnięcia pierwszego potwierzonego klirensu wiremii CMV w ciągu 8 tygodni badania

Mediana czasu do pierwszego potwierzonego ustąpienia wiremii CMV w ciągu 8 tygodni badania wyniosła 22 dni (95%CI: 21; 23) w ramieniu maribawiru i 27 dni (95%CI: 22; 30) w ramieniu IAT. Uzyskany wynik testu log-rank wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora ($p = 0,04$). Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 3. Skumulowane prawdopodobieństwo pierwszego ustąpienia wiremii CMV w 8. tygodniu badania według ramienia badania

Źródło: R.K. Avery et. al., *Supplement – Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial*, CID 2022;75(4):690–701

Nawrót wiremii CMV

Nawrót wiremii CMV oceniano w ciągu pierwszych 8 tygodni badania, w trakcie obserwacji oraz w dowolnym momencie badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki dla nawrotu wiremii CMV u pacjentów, u których osiągnięto klirens wiremii CMV po leczeniu przypisanym do badania w dowolnym momencie badania; MBV vs IAT (randomized set); badanie SHP620-303 (SOLSTICE)

Punkt końcowy	Pacjenci, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV po leczeniu przypisanym do badania w dowolnym momencie badania*			
	MBV		IAT	
	N	n (%)	N	n (%)
Nawrót wiremii CMV podczas pierwszych 8 tygodni badania	184	33 (17,9)	65	8 (12,3)
Nawrót wiremii CMV w trakcie obserwacji	184	71 (38,6)	65	14 (21,5)
Nawrót wiremii CMV w dowolnym momencie badania	184	104 (56,5)	65	22 (33,8)

* Liczba pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wiremii CMV po leczeniu przypisanym do badania w dowolnym momencie badania w ramieniu MBV wynosiła 184 (78,3%) osoby, a w ramieniu IAT 65 (55,6%) osób.

MBV – maribawir; IAT – terapia przypisana przez badacza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 88.

Badanie SHP620-203 – populacja pacjentów z zakażeniem CMV, bez oporności na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir

Wieloośrodkowe, randomizowane, zróżnicowane pod względem dawki, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy 2, dotyczące stosowania maribawiru w porównaniu z walgancyklowirem w leczeniu zakażeń CMV u biorców HSCT i SOT.

Randomizacji poddano 161 pacjentów (populacja ITT [ang. *intention to treat*]). Jedna osoba w grupie otrzymującej maribawir w dawce 1200 mg 2 razy na dobę i jedna w grupie otrzymującej walgancyklowir w dawce 900 mg 2 razy na dobę zostały poddane randomizacji, ale nie otrzymały leku. Pozostałych 159 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ocenianej technologii medycznej i zostało włączonych do populacji ITT-S.

Rozkład danych demograficznych był podobny w poszczególnych grupach leczenia. Mediana wieku w populacji ITT-S wynosiła 58 lat (zakres: 18-76 lat). Odsetek mężczyzn w badaniu (62%) był wyższy niż odsetek kobiet (38%).

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło punktu końcowego w niniejszym badaniu.

Analiza jakości życia

W badaniu SHP620-203 nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Livtency na jakość życia pacjentów.

Analiza punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SHP620-203 był odsetek pacjentów z potwierdzonym brakiem wirerii DNA CMV w osoczu (testy w laboratorium centralnym) na końcu 3. i 6. tygodnia badania.

Spśród 159 pacjentów w populacji ITT-S, u 14 osób (9%) nie wykryto wirerii DNA CMV w osoczu na początku badania. 10 pacjentów (8%) w ogólnej grupie maribawiru, z których czterech było zapisanych do grupy dawki 400 mg 2 razy na dobę i 4 pacjentów (10%) w grupie walgancyklowiru.

W analizie pierwotnej uznano, że tych 14 pacjentów osiągnęło potwierdzony klirens wirerii DNA CMV w osoczu w ciągu 3 i 6 tygodni od rozpoczęcia badania.

Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Potwierdzony klirens wirerii DNA CMV w osoczu na końcu 3. i 6. tygodnia badania; MBV (400/800/1200/ogółem) vs walgancyklowir (populacja ITT); badanie SHP620-203

	MBV 400 mg BID (N=40)	MBV 800 mg BID (N=40)	MBV 1200 mg BID (N=39)	MBV ogółem (N=119)	Walgancyklowir 900 mg BID (N=40)
3. tydzień badania					
Pacjenci z brakiem wirerii DNA CMV w osoczu [n (%)]	26 (65)	23 (57,5)	23 (59)	72 (60,5)	22 (55)
Szacowany efekt terapii w zależności od grupy [szacowany wskaźnik (95%CI)]	0,67 (0,50; 0,81)	0,58 (0,41; 0,73)	0,61 (0,43; 0,76)	0,62 (0,52; 0,70)	0,56 (0,40; 0,72)
Porównanie ocenianej terapii z komparatorem [OR (95%CI), p]	1,79 (0,63; 5,08), p=0,2775	1,20 (0,44; 3,22), p=0,7218	1,27 (0,46; 3,53), p=0,6437	1,42 (0,62; 3,24), p=0,4107	–
6. tydzień badania					
Pacjenci z brakiem wirerii DNA CMV w osoczu [n (%)]	31 (77,5)	33 (82,5)	28 (71,8)	92 (77,3)	26 (65)
Szacowany efekt terapii w zależności od grupy [szacowany wskaźnik (95%CI)]	0,79 (0,64; 0,91)	0,83 (0,67; 0,93)	0,74 (0,57; 0,87)	0,79 (0,70; 0,86)	0,67 (0,50; 0,81)
Porównanie ocenianej terapii z komparatorem [OR (95%CI), p]	2,13 (0,72; 6,30), p=0,1712	2,97 (0,94; 9,35), p=0,0633	7,48 (0,53; 4,16), p=0,4528	2,12 (0,91; 4,96), p=0,0822	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 121.

Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego badania nie wykazały wyższości maribawiru w badanych dawkach nad walgancyklowirem.

Analiza pozostałych punktów końcowych

Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót zakażenia CMV

Nawrót zakażenia CMV w trakcie udziału w badaniu był liczbowo wyższy w ogólnej grupie maribawiru w porównaniu z grupą walgancyklowiru (0,22 [95%CI: 0,15; 0,32] vs. 0,18 [95%CI: 0,06; 0,37]; OR=1,3; p=0,6843). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Analiza nawrotów zakażenia CMV w okresie uczestnictwa w badaniu; MBV (400/800/1200/ogółem) vs walgancyklowir (populacja ITT-S); badanie SHP620-203

	MBV 400 mg BID (N=40)	MBV 800 mg BID (N=40)	MBV 1200 mg BID (N=39)	MBV ogółem (N=119)	Walgancyklowir 900 mg BID (N=40)
Pacjenci z potwierdzonym kliresem wirerii DNA CMV w osoczu [n]	33	34	31	98	28
Pacjenci z nawrotem [n (%)]	10 (25)	8 (20)	4 (10,3)	22 (18,5)	5 (12,5)
Szacowany efekt terapii w zależności od grupy [szacowany wskaźnik (95%CI)]	0,30 (0,16; 0,49)	0,24 (0,11; 0,41)	0,13 (0,04; 0,30)	0,22 (0,15; 0,32)	0,18 (0,06; 0,37)
Porównanie ocenianej terapii z komparatorem [OR (95%CI), p]	1,9 (0,52; 6,80), p=0,3349	1,3 (0,33; 4,77), p=0,7346	0,6 (0,14; 2,77), p=0,5301	1,3 (0,41; 3,86), p=0,6843	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Livtency, str. 122.

Wśród grup maribawiru zaobserwowano trend związany z dawką, ponieważ odsetek pacjentów z nawrotami zakażenia CMV wynosił 0,30 (95%CI: 0,16; 0,49), 0,24 (95%CI: 0,11; 0,41) i 0,13 (95%CI: 0,04; 0,30) odpowiednio w grupach 400 mg BID, 800 mg BID i 1200 mg BID. Wskazuje to, że utrzymanie odpowiedzi po zaprzestaniu leczenia jest mniejsze u pacjentów leczonych maribawirem w dawce 400 mg BID w porównaniu z większymi dawkami i walgancyklowirem.

Czas do pierwszego nawrotu zakażenia CMV podczas badania po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu od potwierdzonego braku wirerii CMV w osoczu do nawrotu zakażenia CMV była liczbowo krótsza w grupie ogólnej maribawiru (72 dni) niż w grupie walgancyklowiru (80 dni).

Czas do pierwszego wyniku potwierdzającego brak wirerii CMV w osoczu w ciągu pierwszych 6 tygodni badania

Mediana czasu do pierwszego potwierdzenia klirensu wirerii CMV była dłuższa w grupie ogólnej maribawiru (21 dni [95%CI: 15; 22]) w porównaniu do grupy walgancyklowir (17 dni [95%CI: 8; 25]). Wynik HR wyniósł 1,2. Nie wykazano wyższości ocenianej interwencji nad komparatorem (p=0,4979).

PODSUMOWANIE

W analizowanym głównym badaniu rejestracyjnym leku Livtency wykazano wyższość ocenianej technologii nad komparatorem zarówno w zakresie pierwszorzędowego jak i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, w analizie, która uwzględniała wyniki pacjentów niezależnie, czy leczenie było podawane do końca 8 tygodnia badania, czy wcześniej zostało przerwane.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że odsetek pacjentów osiągających potwierdzony klirens wirerii CMV w 8. tygodniu badania był wyższy w grupie MBV w porównaniu z grupą IAT (56% w porównaniu z 24%, skorygowana różnica: 32,8% (95%CI: 22,80; 42,74, p<0,001).

W przypadku wyniku dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykazano, że więcej pacjentów w grupie otrzymującej maribawir uzyskało klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w tygodniu 8, z utrzymaniem tego efektu w tygodniu 16 w porównaniu z pacjentami w grupie IAT (odpowiednio 19% vs 10%). Skorygowana różnica w odsetku osób odpowiadających na leczenie pomiędzy grupami wynosiła 9,5% (95%CI: 2,02; 16,88), p=0,013.

Nie zaobserwowano wpływu maribawiru na śmiertelność. Podobny odsetek pacjentów w obu ramionach badania zmarł w trakcie jego trwania (maribawir: 27 [11,5%] pacjentów; IAT: 13 [11,1%] pacjentów). Mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie maribawiru w porównaniu z grupą IAT.

Nawrót zakażenia CMV po zaprzestaniu terapii był częstszy u pacjentów leczonych maribawirem. Nawrót wirerii CMV w trakcie badania obserwowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich 18% w grupie leczonej maribawirem miało nawrót wirerii CMV podczas leczenia w porównaniu

z 12% w grupie IAT. Nawrót wirerii CMV podczas okresu obserwacji wykazano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie IAT.

W badaniu wspierającym (SHP620-203) nie wykazano wyższości maribawiru nad przyjętym komparatorem.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z protokołem głównego badania rejestracyjnego, centralne badanie laboratoryjne nie było wymagane do randomizacji (badanie w lokalnym laboratorium było wystarczające). Jednak na podstawie wyników z laboratorium centralnego 82 pacjentów zostało włączonych do badania, mimo że nie spełniali oni kryteriów włączenia (w sumie 23% włączonej do badania populacji nie miało potwierdzonego w centralnym laboratorium DNA CMV ≥ 910 IU/mL, a 6% nie miało choroby odpornej na leczenie, stąd nie spełniało kryteriów włączenia do badania). Przedstawiono analizę wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego z wyłączeniem tych 82 pacjentów, którzy nie uzyskali >910 IU/ml zarówno w centralnym, jak i lokalnym badaniu laboratoryjnym, która nadal wykazywała wyższość maribawiru nad komparatorem, choć zmniejszoną.

Ponadto, definicja oporności na leczenie (ang. refractory) zastosowana w głównym badaniu rejestracyjnym nie jest zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR, definicja ta odzwierciedla raczej definicję dla "prawdopodobnego opornego na leczenie zakażenia CMV". Dodatkowo, pacjenci z utrzymującą się wirerią DNA CMV <1000 IU/mL oraz szczególnie wykrywanym, ale nie oznaczalnym poziomem wirerii DNA CMV (<137 IU/mL) nie powinni być uznawani za opornych (ang. refractory).

W głównym badaniu rejestracyjnym, przypisując pacjenta do określonej terapii w grupie IAT, badacz miał wykorzystać wszystkie dostępne informacje, aby przypisać najlepszą dostępną terapię dla danego pacjenta, co spowodowało większą heterogeniczność pacjentów w ramieniu IAT w porównaniu z ramieniem maribawiru. W konsekwencji pacjent w grupie IAT mógł nie reagować na przypisaną mu terapię (wymóg włączenia do badania) i mógł, ale nie musiał być leczony lekiem, na który jego zakażenie CMV było odporne. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR można wnioskować, iż brak jest dowodów na istotnie klinicznie większą skuteczność maribawiru w stosunku do IAT. Uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki mogą być skutkiem nietolerancji opcji leczenia przypisanej w ramach IAT, czego przykładem jest umieszczenie 57% pacjentów wykazujących oporność na gancyklowir/walgancyklowir w grupie przyjmujących właśnie te leki.

Warto zauważyć również, że protokół głównego badania rejestracyjnego podlegał sześciu poprawkom, w tym istotnym zmianom definicji pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego w trakcie prowadzenia badania.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem stosowania maribawiru na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Dane do oceny bezpieczeństwa w niniejszym raporcie pozyskano z EPAR Livtency, w którym opisany został profil bezpieczeństwa maribawiru na podstawie głównego badania rejestracyjnego fazy III (SHP620-303).

Główne badanie rejestracyjne – SHP620-303 (SOLSTICE) – populacja pacjentów z trwającym zakażeniem CMV, opornych (ang. refractory) na działanie ostatnio podawanych: gancyklowiru, walgancyklowiru, foscarnetu i cydofowiru

Do analizy bezpieczeństwa włączono 350 pacjentów. 234 pacjentów przyjmowało maribawir w dawce 400 mg dwa razy dziennie (ramię interwencji), a 116 stosowało leczenie przypisane przez badacza (ang. *investigator assigned treatment*, IAT) (ramię komparatora), w tym 56 (wal)gancyklowir, 47 foscarnet i 6 cydofowir. Substancje czynne, które zastosowano w leczeniu przypisanym przez badacza to: (wal)gancyklowir, foscarnet i cydofowir. Siedmiu pacjentów przyjmowało więcej niż jedną substancję czynną włączoną do grupy IAT. Analiza bezpieczeństwa zawarta w EPAR dodatkowo wyodrębnia informacje o zdarzeniach niepożądanych dotyczących poszczególnych substancji czynnych z grupy IAT. Ze względu na istotność walgancyklowiru jako komparatora opisano również jego profil bezpieczeństwa zgodnie z wynikami badania.

Jako czas ekspozycji na leczenie przyjęto liczbę dni od pierwszego do ostatniego podania leku przypisanego w badaniu klinicznym. Średnia (SD) ekspozycja pacjentów przyjmujących maribawir wyniosła 52,5 (11,81) dnia, a pacjentów stosujących IAT 36 (18,06) dni. EPAR Livtency wskazuje, iż różnica ta powinna zostać uwzględniona podczas porównania profili bezpieczeństwa obydwu ramion w badaniu rejestracyjnym.

U 97,4% (n=228) uczestników przyjmujących maribawir wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse event*, TEAE), a 60,3% (n=141) doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowaniem leku (ang. *Treatment-related, Treatment-emergent adverse event*). W grupie IAT 91,4% (n=106) pacjentów doświadczyło jakiegokolwiek TEAE, a 49,1% (n=57) zgłosiło wystąpienie TEAE związanego z przyjmowaniem leku. Wśród pacjentów stosujących (wal)gancyklowir, 41% (n=23) osób zgłosiło TEAE związane z przyjmowanym lekiem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent serious adverse event*, TESAE) zgłoszone zostały w 90 (38,5%) przypadkach, w tym u 12 (5,1%) pacjentów TESAE związane były z przyjmowaniem maribawiru. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia zaobserwowano u 43 (37,1%) leczonych IAT, w tym u 17 (14,7%) TESAE związane były z przyjmowanym lekiem. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem (wal)gancyklowiru odnotowano u 7 (12,5%) pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAE) prowadzące do zgonu odnotowano wśród 6 (5,2%) osób leczonych IAT, w tym 2 (3,6%) przyjmujących (wal)gancyklowir oraz 16 (6,8%) osób stosujących maribawir

17 (7,3%) pacjentów przyjmujących maribawir oraz 9 (7,8%) pacjentów przyjmujących IAT (w tym 4 przyjmujących (wal)gancyklowir) zaprzestało uczestnictwa w badaniu klinicznym w następstwie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia.

Najczęściej występujące TEAE w grupie pacjentów przyjmujących maribawir (występujące u $\geq 10\%$ uczestników badania) to: dysgeuzja (37,2%), nudności (21,4%), biegunka (18,8%), wymioty (14,4%), niedokrwistość (12,4%), zmęczenie (12%), gorączka (10,3%) i wiremia CMV (10,3%).

Najczęściej zgłaszane TEAE wśród osób stosujących leczenie przypisane przez badacza (IAT) (występujące u $\geq 10\%$ uczestników badania) to: neutropenia (22,4%), nudności (21,6%), biegunka (20,7%), wymioty (16,4%), gorączka (14,7%), ból głowy (12,9%) i niedokrwistość (12,1%).

Analiza bezpieczeństwa zawarta w EPAR Livtency wymienia również najczęściej występujące (u $>5\%$ całej populacji bezpieczeństwa włączonej do badania rejestracyjnego) zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowanym lekiem (ang. *Treatment-related, Treatment-emergent adverse event*). Wśród pacjentów poddanych terapii maribawirem były to m.in.: dysgeuzja (89 zdarzeń), wymioty (23 zdarzenia), nudności (22 zdarzenia) i zaburzenia smaku (20 zdarzeń). Uczestnicy badania, którzy otrzymywali lek z grupy IAT doświadczali najczęściej: neutropenii (22 zdarzenia), nudności (11 zdarzeń), ostrego uszkodzenia nerek (11 zdarzeń) czy niedokrwistości (10 zdarzeń).

Badanie uzupełniające II fazy SHP620-203 – populacja pacjentów z zakażeniem CMV, bez oporności na walgancyklowir, walgancyklowir, foscarnet lub cydofowir

Badanie 203 miało na celu określenie bezpieczeństwa i aktywności przeciwwirusowej maribawiru w porównaniu do walgancyklowiru w leczeniu zakażenia CMV u biorców przeszczepów. Maribawir podawany był w dawkach: 400, 800 oraz 1200 mg dwa razy dziennie. Dawka walgancyklowiru wynosiła 900 mg. W badaniu 119 pacjentów leczonych było maribawirem: po 40 osób w dawkach 400 i 800 mg oraz 39 osób w dawce 1200 mg. Walgancyklowir również przyjmowało 40 uczestników badania.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu 203.

Tabela 22. Podsumowanie wybranych zdarzeń niepożądanych w badaniu SHP620-203 w grupach maribawiru i walgancyklowiru

AEs	Substancja czynna	Maribawir				Walgancyklowir 900 mg
		400 mg	800 mg	1200 mg	Wszystkie dawki	
TEAEs n (%)		39 (97,5)	38 (95,0)	39 (100,0)	116 (97,5)	33 (82,5)
TEAEs związane z lekiem n (%)		25 (62,5)	25 (62,5)	30 (76,9)	80 (67,2)	9 (22,5)
TESAEs n(%)		16 (40,0)	17 (42,5)	19 (48,7)	52 (43,7)	13 (32,5)
TESAEs związane z lekiem n (%)		3 (7,5)	1 (2,5)	8 (20,5)	12 (10,1)	1 (2,5)
AEs prowadzące do dyskontynuacji n (%)		12 (30,0)	5 (12,5)	10 (25,6)	27 (22,7)	5 (12,5)
AEs prowadzące do dyskontynuacji związane z lekiem n (%)		5 (12,5)	4 (10,0)	7 (17,9)	16 (13,4)	4 (10,0)
AE prowadzące do zgonu n(%)		2 (5,0)	1 (2,5)	3 (7,7)	6 (5,0)	3 (7,5)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Livtencyi.

Z przedstawionego powyżej podsumowania profili bezpieczeństwa wynika, iż pacjenci stosujący maribawir częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż osoby przyjmujące walgancyklowir. Jednakże w ramieniu walgancyklowiru zaobserwowano większy odsetek (7,5%) zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia w stosunku do ramienia maribawiru (5%). W badaniu nie odnotowano zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem leku.

Działania niepożądane wg ChPL

Działania niepożądane zbierano podczas fazy leczenia i fazy obserwacji do 20. tygodnia badania w badaniu fazy 3. Średnia ekspozycja (SD) w przypadku produktu leczniczego LIVTENCITY wynosiła 48,6 (13,82) dni, a maksymalna 60 dni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% uczestników w grupie otrzymującej produkt leczniczy LIVTENCITY były: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: biegunka (2%) i nudności, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych i wymioty (wszystkie objawy występują z częstością >1%).

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 23. Działania niepożądane leku Livtency wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku Ból głowy	Bardzo często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty Ból w nadbrzuszu	Bardzo często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Zmniejszenie apetytu	Bardzo często Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie poziomu leków immunosupresyjnych, zmniejszenie masy ciała	Często

Źródło: ChPL Livtency https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2023].

Zaburzenia smaku (obejmujące zgłaszane preferowane terminy: brak smaku, zaburzenia smaku, osłabiony smak i zmieniony smak) wystąpiły u 46% pacjentów leczonych produktem leczniczym LIVTENCITY. Zdarzenia te rzadko prowadziły do przerwania leczenia produktem leczniczym LIVTENCITY (0,9%) i u większości pacjentów ustępowały w trakcie leczenia (37%) lub w ciągu mediany 7 dni (oszacowanie Kaplana-Meiera, 95% CI: 4–8 dni) po przerwaniu leczenia. Zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego (obejmujące preferowane terminy: zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego i zwiększenie poziomu leku) wystąpiło u 9% pacjentów leczonych produktem leczniczym LIVTENCITY. Produkt leczniczy LIVTENCITY może zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami CYP3A i/lub P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (w tym takrolimus, cyklosporyny, sirolimus i ewerolimus).

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Livtency:

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 22.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Livtency.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livtency oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS, na dzień 06.03.2023 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Livtency. Odnotowano 133 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”)¹⁹. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 57 przypadkach, wśród których 15 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10 przypadków) dotyczyły: zaburzeń smaku (20), śmierci (14) oraz dysgeuzji (10). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się zarówno do samodzielnego stosowania maribawiru, jak i maribawiru w połączeniu z innymi substancjami czynnymi: immunoglobuliną ludzką G, (wal)gancyklowirem, ponatynibem, rosuwastatyną oraz takrolimusem.

W bazie *VigiAccess* prowadzonej przez WHO, na dzień 06.03.2023 r., odnaleziono 495 zgłoszeń o działaniach niepożądanych²⁰. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leku (210 zgłoszeń), wśród których m. in.: śmierć (58), zmęczenie (41), oporność na lek (ang. *resistance*) (31), nieskuteczność leku (23), pogorszenie stanu zdrowia (14), gorączka (11);
- zaburzenia układu nerwowego (146 zgłoszeń), wśród których m. in.: zaburzenia smaku (68), zniekształcenie smaku (51), ból głowy (8), zaburzenia pamięci (7), utrata odczuwania smaku (5);

¹⁹FDA Adverse Event Reporting System <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 06.03.2023].

²⁰WHO VigiAccess <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 06.03.2023].

- procedury chirurgiczne i medyczne (133 zgłoszenia), wśród których m. in.: hospitalizacja (92), przerwanie leczenia (32), przeszczep szpiku kostnego (4);
- infekcje i infestacje (128 zgłoszeń), wśród których m. in.: zakażenie CMV (37), zapalenie płuc (17), wiremia CMV (16), COVID-19 (14), sepsa (9), zakażenie układu moczowego (7), reaktywacja zakażenia CMV (6), wiremia (5).

W bazie EudraVigilance, na dzień 23.02.2023 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania leku Livtency u 52 pacjentów²¹. Wszystkie, z wyjątkiem czterech (dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leku, zaburzeń w badaniach diagnostycznych, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej) działania niepożądane zidentyfikowano jako ciężkie. Zgłoszone działania niepożądane najczęściej związane były z: zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podawania leku (21 przypadków), infekcjami i infestacjami (14 przypadków), zaburzeniami układu nerwowego (8 przypadków) i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz urazami, zatruciami i komplikacjami proceduralnymi (po 6 przypadków).

PODSUMOWANIE

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania SHP620-303 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję, tj. maribawir 97,4% zgłosiło zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 60,3% doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowaniem leku. W grupie osób stosujących komparator, tj. leczenie przypisane przez badacza (ang. *investigator assigned treatment*, IAT: (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir) 91,4% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 49,1% zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38,5% uczestników badania przyjmujących maribawir i u 37,1% leczonych IAT. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano wśród 6 (5,2%) osób leczonych IAT oraz 16 (6,8%) osób leczonych maribawirem. 7,3% pacjentów przyjmujących maribawir oraz 7,8% pacjentów przyjmujących leki przypisane przez badacza (IAT) zaprzestało uczestnictwa w badaniu klinicznym (ang. *study discontinuation*) w następstwie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia.

Większość zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym związana była z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami układu nerwowego (związanymi z zaburzeniami zmysłu smaku), a także zaburzeniami w badaniach diagnostycznych, zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.

Średnia (SD) ekspozycja pacjentów przyjmujących maribawir była dłuższa niż w grupie osób stosujących IAT (36 (18,06) dni) i wyniosła 52,5 (11,81) dnia. EPAR Livtency wskazuje, iż różnica ta powinna zostać uwzględniona podczas porównania profili bezpieczeństwa obydwu ramion w badaniu rejestracyjnym.

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia, jednak brak jest dostępnych wyników oceniających jakość życia pacjentów stosujących maribawir.

Profil zgłaszanych w FDA, EudraVigilance i VigiAccess zdarzeń i działań niepożądanych dotyczących produktu leczniczego Livtency/maribawiru jest zbliżony do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

²¹EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 06.03.2023].

6.3 Podsumowanie siły interwencji

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiu i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Skuteczność

a. Wpływ na przeżycie

Punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego nie stanowiły pierwszorzędowych punktów końcowych w analizowanych badaniach.

W głównym badaniu rejestracyjnym nie zaobserwowano wpływu maribawiru na śmiertelność. Podobny odsetek pacjentów w obu ramionach badania zmarł w trakcie jego trwania (maribawir: 27 [11,5%] pacjentów; IAT: 13 [11,1%] pacjentów). Mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie maribawiru w porównaniu z grupą IAT.

b. Wpływ na jakość życia

W analizowanych badaniach nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Livtency na jakość życia pacjentów.

c. Wyleczenie

W analizowanym głównym badaniu rejestracyjnym leku Livtency wykazano wyższość ocenianej technologii nad komparatorem zarówno w zakresie pierwszorzędowego jak i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, w analizie, która uwzględniała wyniki pacjentów niezależnie, czy leczenie było podawane do końca 8 tygodnia badania, czy wcześniej zostało przerwane.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że odsetek pacjentów osiągających potwierdzony klirens wirerii CMV w 8. tygodniu badania był wyższy w grupie MBV w porównaniu z grupą IAT (56% w porównaniu z 24%, skorygowana różnica: 32,8% (95%CI: 22,80; 42,74, $p < 0,001$).

W przypadku wyniku dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykazano, że więcej pacjentów w grupie otrzymującej maribawir uzyskało klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w tygodniu 8., z utrzymaniem tego efektu w tygodniu 16 w porównaniu z pacjentami w grupie IAT (odpowiednio 19% vs 10%). Skorygowana różnica w odsetku osób odpowiadających na leczenie pomiędzy grupami wynosiła 9,5% (95%CI: 2,02; 16,88), $p = 0,013$.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR można wnioskować, iż brak jest dowodów na istotnie klinicznie większą skuteczność maribawiru w stosunku do IAT. Uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki mogą być skutkiem nietolerancji opcji leczenia przypisanej w ramach IAT, czego przykładem jest umieszczenie 57% pacjentów wykazujących oporność na gancyklowir/walgancyklowir w grupie przyjmujących właśnie te leki.

W badaniu wspierającym (SHP620-203) nie wykazano wyższości maribawiru nad przyjętym komparatorem w zakresie punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.

d. Pozostałe punkty końcowe

Nawrót zakażenia CMV po zaprzestaniu terapii był częstszy u pacjentów leczonych maribawirem. Nawrót wirerii CMV w trakcie badania obserwowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich 18% w grupie leczonej maribawirem miało nawrót wirerii CMV podczas leczenia w porównaniu z 12% w grupie IAT. Nawrót wirerii CMV podczas okresu obserwacji wykazano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie IAT.

W badaniu wspierającym (SHP620-203) nie wykazano wyższości maribawiru nad przyjętym komparatorem w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania SHP620-303 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję, tj. maribawir 97,4% zgłosiło zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 60,3% doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowaniem leku. W grupie osób stosujących komparator, tj. leczenie przypisane przez badacza (ang. *investigator assigned treatment*, IAT: (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir) 91,4% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 49,1% zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38,5% uczestników badania przyjmujących maribawir i u 37,1% leczonych IAT. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano wśród

6 (5,2%) osób leczonych IAT oraz 16 (6,8%) osób leczonych maribawirem. 7,3% pacjentów przyjmujących maribawir oraz 7,8% pacjentów przyjmujących leki przypisane przez badacza (IAT) zaprzestało uczestnictwa w badaniu klinicznym w następstwie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka produktu leczniczego Livtency to 400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.” Zatem typowy przebieg leczenia zakłada jednorazową terapię trwającą 8 tygodni, jednak jako ograniczenie oszacowania należy wskazać możliwość dłuższego/krótszego okresu leczenia lub powtórnego zastosowania leku.
- Produkt leczniczy jest podawany w monoterapii. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt leku, nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy [redacted] tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 2 krajów – Danii i Norwegii. Lek jest refundowany tylko w Danii, jednak do wyliczeń przyjęto cenę z rynku norweskiego, która była [redacted].
- Dostępna cena była ceną hurtową *Wholesale price (in local currency)*. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli korony norweskiej na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 0,4429 PLN za 1 NOK (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.
- Koszty komparatorów znajdujących się na liście refundacyjnej – walgancyklowiru i letermowiru – obliczono w oparciu o ceny urzędowe zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. Walgancyklowir jest opcją alternatywną, która stanowiła komparator w głównym badaniu rejestracyjnym (jedna z czterech substancji, która mogła zostać podana w ramach ramienia kontrolnego). Ponadto jako komparator uwzględniono również letermowir, dla którego nie istnieją wyniki porównania do ocenianej technologii, jednak jest to opcja wymieniana przez wytyczne i refundowana w Polsce w ramach części ocenianego wskazania (leczenie CMV u pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych).
- W celu obliczenia kosztów terapii walgancyklowirem pod uwagę wzięto cenę produktu leczniczego Valhit, tabletki powlekane. Drugi refundowany preparat zawierający tę substancję – Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego – jest wskazany w przypadku przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej, jest droższy i zgodnie z danymi sprawozdawczymi, jest stosowany znacznie rzadziej niż preparat Valhit ²².

7.1.2. Dane wejściowe

Poniżej zaprezentowano dane wejściowe, na podstawie których oszacowano roczne koszty terapii ocenianą technologią i dwoma możliwymi komparatorami – walgancyklowirem i letermowirem.

Tabela 24. Dane wejściowe – oceniana interwencja

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 [PLN]	0,4429	Tabela nr 252/A/NBP/2022 z dnia 09.01.2023 r.

²² <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka zalecana na podanie [mg]	400	ChPL Livtency
Cykl leczenia [dni]	1	ChPL Livtency
Liczba podań w cyklu leczenia	2	ChPL Livtency
Cena za 1 mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Dane wejściowe – komparatory

Założenie	Walgancyklowir	Letermowir
Dawka zalecana na podanie [mg]	900	480
Cykl leczenia [dni]	1	1
Liczba podań w cyklu leczenia	1	1
Cena za 1 mg [PLN]	0,02	3,04

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Livtency oraz komparatorami – walgancyklowirem i letermowirem (zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL).

Tabela 26. Oszacowanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorami w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Substancja czynna	Dawka/podanie [mg]	Cykl leczenia [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w analizowanym horyzoncie	Dawka w analizowanym horyzoncie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt/cykl [PLN]	Koszt w analizowanym horyzoncie [PLN]
Maribawir	400	1	2	56	44 800			
Walgancyklowir	900	1	1	100	90 000	0,02	15,81	1 580,80
Letermowir	480	1	1	100	48 000	3,04	1 458,00	145 800,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów terapii lekiem Livtency w przyjętym horyzoncie czasowym, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii. Koszty terapii technologią Livtency we wszystkich wariantach porównano także do kosztów dwóch refundowanych komparatorów.

Tabela 27. Oszacowanie wariantów kosztów terapii lekiem Livtency w porównaniu do walgancyklowiru w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Wariant	Interwencja [PLN]	Walgancyklowir [PLN] (cena urzędowa)	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		1 580,80	
Średni (cena podstawowa leku)		1 580,80	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		1 580,80	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Różnica oszacowanych kosztów terapii ocenianą technologią i walgancyklowirem wynosi od ok. do ok.

Tabela 28. Oszacowanie wariantów kosztów terapii lekiem Livtency w porównaniu do letermowiru w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Wariant	Interwencja [PLN]	Letermowir [PLN] (cena urzędowa)	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		145 800,00	
Średni (cena podstawowa leku)		145 800,00	

Wariant	Interwencja [PLN]	Letermowir [PLN] (cena urzędowa)	Różnica kosztów [PLN]
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		145 800,00	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Różnica oszacowanych kosztów terapii ocenianą technologią i letermowirem wynosi od ok. [redacted] do ok. [redacted].

UWAGI ANALITYKÓW:

Z uwagi na to, że wytyczne kliniczne wskazują cydofowir i foskarnet jako opcje leczenia w ocenianym wskazaniu, oszacowano koszty terapii tymi substancjami. Obie substancje nie znajdują się w Polsce na liście refundacyjnej, jednak istnieje możliwość refundacji w ramach innych mechanizmów, tj. RDTL, finansowanie w ramach importu docelowego, finansowanie w ramach świadczeń w LSZ.

Zarówno dla cydofowiru jak i foskarnetu zastosowanie w ocenianym wskazaniu jest możliwe jedynie jako terapia off-label. Ze względu na brak jednoznacznych wytycznych, dotyczących dawkowania wymienionych substancji w ocenianym wskazaniu, przyjęto upraszczające założenia. Dla cydofowiru przyjęto dawkowanie zgodne z informacją dostępną w odnalezionych wytycznych klinicznych ECIL 2017 (5 mg/kg m.c.) oraz instrukcją dawkowania wg charakterystyki produktu leczniczego zawierającego tę substancję, zarejestrowanego do stosowania w zakażeniu CMV rogówki u pacjentów zakażonych HIV (charakterystyka produktu zarejestrowanego w tym wskazaniu w Niemczech w procedurze narodowej). Dla foskarnetu przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL produktu leczniczego Foskarnet sodium hexahydrate Tillomed, zarejestrowanego do stosowania w zagrażających życiu i wzrokowi zakażeniach CMV u pacjentów z AIDS. W przypadku obu substancji leczenie podzielone jest na terapię wstępną i podtrzymującą, które różnią się częstością podawania leku i dawkowaniem. Ze względu na brak informacji o czasie trwania terapii podtrzymującej w ocenianym wskazaniu, w celu porównania do kosztów terapii maribawirem, dla obu substancji założono 8-tygodniowy okres leczenia (w tym 2-tygodniową terapię wstępną). Założono średnią masę ciała pacjenta 70 kg. Ceny jednostkowe cydofowiru i foskarnetu pozyskano z bazy EURIPID analogicznie do oszacowań wykonanych dla maribawiru (uwzględniono najniższe ceny: z rynku islandzkiego dla cydofowiru oraz włoskiego dla foskarnetu).

Tabela 29. Oszacowanie kosztów terapii cydofowirem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Rodzaj terapii	Dawka/podanie [mg]	Cykl leczenia [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli/horyzont	Dawka w analizowanym horyzoncie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt/cykl [PLN]	Koszt/horyzont [PLN]	Łączny koszt terapii [PLN]
Wstępna	350	7	1	2	700	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podtrzymująca	350	14	1	3	1 050	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Oszacowanie kosztów terapii foskarnetem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Rodzaj terapii	Dawka/podanie [mg]	Cykl leczenia [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli/horyzont	Dawka w analizowanym horyzoncie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt/cykl [PLN]	Koszt/horyzont [PLN]	Łączny koszt terapii [PLN]
Wstępna	4200	1	3	14	176 400	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podtrzymująca	6300	1	1	42	264 600	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i cydofowirem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Interwencja [PLN]	Cydofowir [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 32. Porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i foskarnetem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Interwencja [PLN]	Foskarnet [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszty inkrementalne w porównaniu do terapii cydofowirem wynoszą ok. [redacted], a w porównaniu do terapii foskarnetem ok. [redacted].

7.3 Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 06.02.2023 r., przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „livtency”, „maribawir”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zakończone analizy wykonane przez CADTH oraz NICE. NCPE zaleca wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny efektywności kosztów omawianej interwencji. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na przeprowadzoną analizę przez NICE. Dla pozostałych krajów nie odnaleziono opracowań HTA.

Tabela 33. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2023 Kanada https://www.cadth.ca/maribavir</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) z opornym i/lub opornym na leczenie zakażeniem/chorobą wywołaną wirusem cytomegalii (CMV).</p> <p><u>Leczenie:</u> Maribavir podawany doustnie</p> <p><u>Komparator:</u> Leczenie przypisane przez badacza (ang. <i>Investigator assigned treatment</i>, IAT) obejmujące dożylny gancyklowir, doustny walgancyklowir, dożylny foskarnet i dożylny cydofowir.</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis), model Markowa</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> Dożywnotni (47 lat).</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik publiczny.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Skuteczność leczenia i komparatorów pochodziła z raportu z badania klinicznego oraz analizy danych na</p>	<p>mar bawir vs. dożylny gancyklowir, doustny walgancyklowir, dożylny foskarnet i dożylny cydofowir</p>	<p><u>Analiza firmy:</u> <u>Efekty inkrementalne: 0,17 QALY</u> <u>Koszty inkrementalne: -496 CAD (≈1 653,42 PLN*)</u> W ocenie ekonomicznej sponsora stwierdzono, że w horyzoncie czasowym obejmującym całe życie maribawir przyniósł 10,53 LYs w porównaniu z 10,33 dla IAT (inkrementalne LYs = 0,20). Analiza podstawowa przeprowadzona przez sponsora wskazuje, że maribawir dominuje nad IAT (tj. mar bawir jest mniej kosztowny i zapewnia więcej QALY niż IAT). W porównaniu z IAT, maribawir zapewniał dodatkowe 0,17 QALY i kosztował 496 CAD mniej niż IAT. Wyższy koszt początkowego leczenia maribawirem (20 792 CAD ≈ 69,3 tys. PLN* więcej niż IAT) został zrównoważony przez oszczędności kosztów wynikające z administrowania (IAT wiązał się z kosztami administracyjnymi w wysokości 19 489 CAD ≈ 65 tys. PLN*) oraz niższymi kosztami leczenia uzupełniającego (ponieważ maribawir wiązał się z niższymi wskaźnikami nawrotów). Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że wyniki były najbardziej</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>podstawie indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania SOLSTICE. <u>Próg opłacalności:</u> 50 tys. CAD <u>Dyskontowanie:</u> 1,5%</p>		<p>wrażliwe na koszt maribawiru, koszty podawania dożylnego, koszty nabycia leku IAT, a następnie eliminację wirusa i prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Sponsor przedstawił kilka analiz scenariuszy w tym obniżone koszty IAT i podawania dożylnego, wycofanie maribawiru, dystrybucję leczenia IAT, wiele horyzontów czasowych (1, 5, 10 i 20 lat) oraz podawanie leków IAT w warunkach szpitalnych. Gdy koszt IAT i koszty podawania dożylnego zostały zmniejszone o 25 proc, maribawir kosztował więcej (koszt inkrementalny = 13 772 CAD [≈ 45,9 tys. PLN*]) i zapewniał więcej QALY (inkrementalne QALYs = 0,17) niż IAT, co spowodowało, że ICER wyniósł 79 873 CAD (≈ 266 tys. PLN*). Dodatkowo, gdy rozkład leczenia IAT dla SOT i HSCT zmienił się z rozkładu w badaniu SOLSTICE na rozkład zgodny z udziałem w rynku oszacowany na podstawie wewnętrznych szacunków sponsora, ICER dla maribawiru w porównaniu z IAT wyniósł 50 063 CAD (≈166,9 tys. PLN*) (koszt inkrementalny = 8 632 CAD [≈28,7 tys. PLN*]; inkrementalny QALY = 0,17).W większości pozostałych analiz scenariuszowych mar bawir pozostawał dominujący.</p> <p>Szacowany wpływ na budżet obliczony przez sponsora związany z finansowaniem maribawiru w leczeniu dorosłych z chorobą/infekcją cytomegalowirusową (CMV) po przeszczepie, którzy są oporni na jedną i/lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych, wynosił 5 088 034 CAD (≈17 mln PLN*) w roku 1, 6 409 498 CAD (≈21,4 mln PLN*) w roku 2 oraz 7 614 829 (≈25,4 mln PLN*) USD w roku 3, co daje trzyletnią sumę 19 112 360 CAD (≈63,7 mln PLN*).</p> <p><u>Reanaliza CADTH:</u> <u>Efekty inkrementalne: 0,02 QALY</u> <u>Koszty inkrementalne: 7 429 CAD</u> (≈24 764,57 PLN*) <u>ICUR: 403 089 CAD/QALY</u> (≈1 343 697,18 PLN*)</p> <p>CADTH zidentyfikował następujące kluczowe ograniczenia analizy sponsora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewłaściwe wdrożenie komparatora – w ocenie ekonomicznej sponsora zastosowali oni komparator łączony (IAT obejmujący gancyklowir, wangancyklowir, foscarnet i cydofowir). W przypadku, gdy duża ilość komparatorów jest istotna dla decyzji o finansowaniu, leczenie powinno być rozważane samodzielnie, a wszystkie komparatory powinny być oceniane w analizie sekwencyjnej. Istnieje kilka alternatywnych terapii przeciwwirusowych, które są tańsze w odniesieniu do dziennych kosztów leków niż maribawir na podstawie jego przedłożonej ceny. W związku z tym interpretacja wartości ekonomicznej mar bawiru została ograniczona do porównania z komparatorem zbiorczym, a efektywność kosztowa

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>mar bawiru w stosunku do poszczególnych leków przeciwwirusowych nie jest znana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niepewność co do korzyści z długotrwałego przeżycia. • Koncepcja ekstrapolacji długoterminowej skuteczności leczenia prawdopodobnie przeszacowuje korzyści kliniczne (QALY). • Niedośczone koszty ponownego leczenia maribawirem. • Niepewne koszty podawania leków dożylnych. • Niepewność danych dotyczących jakości życia. • Uprozczone założenia dotyczące nawrotów. <p>Przeprowadzona analiza wrażliwości zakładająca, że prawdopodobieństwo klirensu CMV z maribawiru od tygodnia 0 do 8 w badaniu jest stałe od tygodnia 8 do 20 i stwierdzono, że przy tym założeniu maribawir dominuje nad IAT (koszt inkrementalny = -6 521 CAD [\approx21,7 tys. PLN*]; inkrementalny QALY = 0,03). W innej analizie zbadano wpływ zmniejszenia o 25% kosztów podawania dożylnego, co dało wynik ICUR w wysokości 1 380 138 CAD (\approx4,6 mln PLN*) na QALY (ink. koszty: 25 436 CAD; ink QALYs: 0,02). Wreszcie, analiza scenariusza, w którym 100% pacjentów otrzymujących foskarnet i cydofowir oraz 50% pacjentów otrzymujących gancyklowir byłoby leczonych w szpitalu okazało się, że maribawir zdominował IAT (koszt inkrementalny = -58,560 CAD; inkrementalny QALY = 0,02).</p> <p>Analiza obniżenia ceny oparta na ponownych analizach CADTH wykazała, że przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 tys. CAD (\approx166 675 PLN*) na QALY, maribawir byłby uznany za opłacalny w porównaniu do IAT przy obniżeniu ceny o 4,5%.</p> <p>W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano następujące ograniczenia: udziały w rynku dla maribawiru są prawdopodobnie przeszacowane u pacjentów po HSCT; niepewność w określeniu wielkości populacji docelowej; brak jasności co do czasu trwania leczenia; populacja docelowa jest potencjalnie niedośczone przez wyłączenie osób nieobjętych planami lekowymi.</p> <p>W wyniku reanalizy CADTH, wpływ na budżet refundacji maribawiru powinien wynieść 7 811 026 CAD w roku 1., 10 073 188 CAD w roku 2 i 12 108 445 CAD w roku 3, co daje całkowitą kwotę 29 992 660 CAD (\approx100 mln PLN*) w ciągu trzech lat. W przypadku zwiększenia odsetka ludności objętej planem finansowania ze środków publicznych do 100% trzyletni wpływ na budżet wyniósłby 47 457 831 CAD (\approx158,2 mln PLN*). W przypadku, gdyby czas trwania leczenia maribawiru i wszystkich komparatorów wynosił 12</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			tygodni, uzyskano trzyletni wpływ na budżet w wysokości 40 361 660 CAD (≈134,5 mln PLN*).
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia 2022 https://www.ncpe.ie/drugs/maribavir-livtency-hta-id-22069/	<u>Populacja:</u> Maribawir jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT).	BD	Zaleca się przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej maribawiru w porównaniu z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.
National Institute For Health And Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/ta860	<u>Populacja:</u> Maribawir jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT). <u>Leczenie:</u> Maribawir <u>Komparator:</u> Leczenie przypisane przez badacza (ang. <i>investigator assigned treatment</i> , IAT) obejmujące dożylny gancyklowir, doustny walgancyklowir, dożylny foskarnet i dożylny cydofowir. <u>Typ analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>, CUA), model Markowa został podzielony na dwa etapy: <ul style="list-style-type: none"> etap 1: od 0 do 12 miesięcy (trójstanowy model: klinicznie istotne zakażenie CMV [csCMV], brak klinicznie istotnego zakażenia CMV [n-csCMV] i zgon); etap 2: od 12 miesiąca do końca życia (dwustanowy model, w którym stanami są przeżycie lub śmierć). <u>Horizont czasowy:</u> Dożywotni (do wieku 100 lat). <u>Perspektywa analizy:</u> Brytyjski płatnik publiczny. <u>Źródła danych klinicznych:</u> Badanie SOLSTICE oraz dane literaturowe właściwe dla Wielkiej Brytanii. <u>Próg opłacalności:</u> 20 tys. GBP <u>Dyskontowanie:</u> 3,5%	mar bawir vs. dożylny gancyklowir, doustny walgancyklowir, dożylny foskarnet i dożylny cydofowir	<u>Efekty inkrementalne:</u> 0,131 QALY <u>Koszty inkrementalne:</u> 2 004 GBP (≈10 775,91 PLN*) ICUR: 15 337 GBP/QALY (≈82 470,12 PLN/QALY*) <ul style="list-style-type: none"> W scenariuszu podstawowym, dla populacji ITT (SOT i HSCT łącznie), deterministyczny inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla maribawiru w porównaniu z IAT wyniósł 15 337 GBP, przy wyższych kosztach inkrementalnych, wyższych inkrementalnych QALY i wyższych inkrementalnych latach życia (0,160). W oparciu o 10 000 probabilistycznych prób ICUR, prawdopodobieństwo, że mar bawir jest opłacalny w porównaniu z IAT wynosi 51,83% przy progu gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP) wynoszącym 20 000 GBP (≈107 544 PLN*) oraz 61,72% przy progu WTP wynoszącym 30 000 GBP (≈161 316 PLN*). ICUR w podgrupie tylko SOT i tylko HSCT wyniósł odpowiednio 9 303 GBP (≈50 024,09 PLN*) i 29 471 GBP (≈158 471,46 PLN*). Wyższy ICUR w podgrupie HSCT wynika z wpływu choroby podstawowej na śmiertelność, co skutkuje mniejszą liczbą lat życia i niższą ogólną liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALYs). Model był najbardziej wrażliwy na koszty nabycia leku, prawdopodobieństwo przejścia do etapu karencji oraz punkt czasowy, w którym rozpoczyna się etap 2 modelu.

csCMV – istotny klinicznie wirus cytomegalii (ang. *clinically significant cytomegalovirus*), n-csCMV – nieistotny klinicznie wirus cytomegalii (ang. *non-clinically significant cytomegalovirus*), HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, SOT– przeszczep narządu łitego, CMV – wirus cytomegalii, IAT – leczenie przypisane przez badacza (ang. *investigator assigned treatment*), BD – brak danych

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 17.02.2023 r. (1 CAD = 3,3335 PLN, 1 GBP = 5,3772 PLN).

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Livtency w wskazaniu: leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 7 lutego 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA.

Do przeglądu systematycznego nie włączono ani jednej analizy, ponieważ żadna z odnalezionych publikacji nie dotyczyła oceny farmakoekonomicznej omawianej technologii.

WNIOSKI:

W analizie przedstawionej przez sponsora dla CADTH, leczenie produktem Livtency zdominowało leczenie przypisane przez badacza (IAT): przedstawiono efekty inkrementalne na poziomie 0,17 QALY przy niższych kosztach dla maribawiru w porównaniu do komparatora. Z kolei CADTH zidentyfikowało dużo niepewności w zaprezentowanym modelu i w wyniku reanalizy obliczono, że zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z uzyskaniem mniejszego efektu inkrementalnego (0,02 QALY) oraz poniesieniem dodatkowych kosztów (7 429 CAD [≈22 925,15 PLN]). ICUR oszacowany przez CADTH wyniósł 403 089 CAD/QALY (≈1 243 892,35 PLN/QALY). CADTH wykazała, że przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 tys. CAD (≈154 295 PLN*) na QALY, maribawir byłby uznany za opłacalny w porównaniu do IAT przy obniżeniu ceny o 4,5%. W analizie wrażliwości wskazano, że wyniki były najbardziej zależne od kosztu maribawiru, kosztu podawania dożylnego, kosztu nabycia leku IAT, a następnie eliminację wirusa i prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

Według NICE zastosowanie ocenianej technologii wiązało się z następującymi wynikami: efekty inkrementalne wyniosły 0,131 QALY, koszty inkrementalne wyniosły 2 004 GBP (≈10 775,91 PLN*) a wskaźnik ICUR wyniósł 15 337 GBP/QALY (≈82 470,12 PLN/QALY*). W oparciu o przeprowadzone symulacje probabilistyczne dla ICUR, prawdopodobieństwo, że maribawir będzie opłacalny kosztowo w porównaniu z IAT wynosi 51,83% przy progu gotowości do zapłaty (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 20 000 GBP (≈107 544 PLN*) oraz 61,72% przy progu WTP wynoszącym 30 000 GBP (≈161 316 PLN*).

7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Livtency (maribawir) w wskazaniu: leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „livtency” oraz „maribavir”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne, 4 trwające postępowania refundacyjne oraz 1 odstępianie od oceny z uwagi na jej przeprowadzenie przez inną instytucję. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023 Anglia https://www.nice.org.uk/guidance/ta860</p>	<p>Leczenie zakażenia i (lub) choroby wywołanej wirusem cytomegalii (CMV), które są niereagujące (z opornością lub bez oporności) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT).</p>	<p>Pozytywna warunkowa dla leczenia zakażenia CMV, brak rekomendacji dla leczenia choroby CMV</p>	<p><u>Treść:</u> Maribawir jest zalecany, w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), które jest niereagujące na leczenie obejmujące cydofowir, foskarnet, gancyklowir lub walgancyklowir u osób dorosłych, które miały przeszczepione hematopoetyczne komórki macierzyste lub przeszczep narządu litego. Jest zalecany ty ko wtedy, gdy firma zapewni go zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Warunki:</u> Lek jest zalecany ty ko gdy firma zapewni go zgodnie z umową handlową. Cena katalogowa 56 x 200 mg tabletek maribawiru wynosi 11 550 GBP (≈ 62 107 PLN*) – jest to cena bez podatku VAT, zaprezentowana przez firmę. Firma posiada umowę handlową, dzięki której maribawir jest dostępny dla NHS ze zniżką. Wielkość zniżki jest tajemnicą handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Po przeszczepie, w przypadku zakażenia CMV, które nie odpowiada wystarczająco dobrze na leczenie, zwykle stosuje się cydofowir, foskarnet, gancyklowir lub walgancyklowir, albo ich kombinację. Dowody kliniczne sugerują, że maribawir pozbywa się zakażenia CMV lepiej niż zwykle leczenie, ale jest to obarczone niepewnością ze względu na sposób przeprowadzenia badania. Szacunki efektywności kosztowej również są obarczone niepewnością. Są one jednak zbliżone do dolnej granicy zakresu (komitet stwierdził, że najbardziej wiarygodny ICER wynosi około 20 000 GBP/QALY ≈ 107 544 PLN*/QALY), który NICE uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS, a obecne możliwości leczenia są ograniczone. Dlatego zaleca się stosowanie mar bawiru.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC) 2023 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/maribavir-livtencyy-full-smc2576/</p>	<p>Leczenie zakażenia i (lub) choroby wywołanej wirusem cytomegalii (CMV), które są niereagujące (z lub bez oporności) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczep narządów litych (SOT).</p>	<p>Termin publikacji oceny nie został jeszcze ogłoszony</p>	<p>–</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>Haute Autorité de santé (HAS) 2023 Francja https://www.has-sante.fr/jcms/p_3407428/fr/decision-n2022-0016/dc/sem-du-19-ianvier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-livtency-mar-bavir-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) chorobą, niereagującymi (ze stwierdzoną opornością lub bez niej) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet.</p>	<p>Livtency będzie przedmiotem oceny medyczno-ekonomicznej przez komisję ds. oceny ekonomicznej i zdrowia publicznego</p>	<p>–</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/906/</p>	<p>Wskazanie nie zostało sprecyzowane. Podany został obszar terapeutyczny: zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) (choroby zakaźne) oraz informacja, że leczenie produktem Livtency obejmie pacjentów z zakażeniem CMV niereagującym na leczenie.</p>	<p>Publikacja oceny korzyści dla substancji czynnej maribawir nastąpi 01.03.2023 r.</p>	<p>–</p>
<p>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2022 Walia https://awttc.nhs.wales/accessin-g-medicines/medicine-recommendations/mar-bavir-livtency/</p>	<p>Leczenie zakażenia i (lub) choroby wywołanej wirusem cytomegalii (CMV), które są niereagujące (z lub bez oporności) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT).</p>	<p>Wyłączono z oceny z uwagi na ocenę NICE</p>	<p>–</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022 Kanada https://www.cadth.ca/maribavir</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem/chorobą cytomegalowirusową, którzy są niereagujący (z lub bez oporności genotypowej) na 1 lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p><u>Treść:</u> CADTH zaleca, aby Livtency był refundowany przez publiczne programy lekowe w leczeniu dorosłych z potransplantacyjnym zakażeniem/chorobą wywołaną wirusem cytomegalii (CMV), którzy są niereagujący (z lub bez oporności genotypowej) na 1 lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych, jeśli spełnione są określone warunki.</p> <p><u>Warunki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia przeciwwirusowa obejmuje uprzednie stosowanie jednego z następujących środków: walgancyklowir, gancyklowir, foscarnet lub cydofowir; Livtency powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez lekarzy z doświadczeniem i wiedzą w zakresie chorób zakaźnych, medycyny transplantacyjnej, chorób zakaźnych związanych z transplantacją, oraz jeśli koszt Livtency zostanie zmniejszony. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki badania klinicznego wykazały, że u pacjentów z niereagującym zakażeniem CMV,

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<p>z lub bez oporności na leki przeciwwirusowe, leczenie produktem Livtencyty prowadziło do usunięcia wirusa z krwiobiegu u większej liczby pacjentów niż w przypadku stosowania innych leków przeciwwirusowych. Leczenie produktem Livtencyty powodowało również utrzymanie się stanu usunięcia wirusa i kontrolę objawów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livtencyty spełnia niektóre z potrzeb wskazanych przez pacjentów, a mianowicie stanowi bardziej skuteczną opcję leczenia umożliwiającą kontrolowanie zakażenia i objawów; • w oparciu o publiczne ceny katalogowe szacuje się, że Livtencyty będzie kosztował publiczne programy lekowe około 30 mln CAD (≈ 100 mln PLN*) w ciągu najbliższych 3 lat; • w oparciu o dokonaną przez CADTH ocenę dowodów w zakresie ekonomii zdrowia, produkt Livtencyty nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej, dlatego wymagane jest obniżenie ceny (aby uznać lek za efektywny kosztowo przy progu 50 000 CAD/QALY, konieczne byłoby obniżenie ceny o 4,5%).
<p>The Committee to Evaluate Drugs Ontario (CED Ontario) 2022 Ontario, Kanada https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/livtencyty.pdf</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z zakażeniem/chorobą wywołaną wirusem cytomegalii (CMV) po przeszczepie, którzy są niereagujący i (lub) oporni na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych.</p>	<p>Ocena w trakcie (informacja podana przez CED Ontario z datą 07.10.2022 r.)</p>	<p>–</p>

CAD – dolar kanadyjski

GBP – funt szterling

*Średnie kursy walut (stan na dzień 16.02.2023, źródło: <https://www.nbp.pl>, Tabela nr 033/A/NBP/2023):

dolar kanadyjski: 1 CAD = 3,3335 PLN

funt szterling: 1 GBP: 5,3772

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli

WNIOSKI:

Obie z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2023 i CADTH 2022) wydają decyzje warunkowo pozytywne, przy czym CADTH dla stosowania maribawiru w leczeniu zakażenia CMV i choroby CMV, natomiast NICE jedynie w leczeniu zakażenia CMV, nie wydając decyzji dla stosowania w leczeniu choroby CMV. Zarówno NICE, jak i CADTH wskazują na zbyt wysoki koszt terapii maribawirem i konieczność jego obniżenia, co stanowi warunek do rekomendacji pozytywnej.

Komentarz Analityków

W opinii Analityków Agencji rekomendacja refundacyjna NICE dotyczy zarówno infekcji bezobjawowej (ang. infection), jak i objawowej – choroby (ang. disease). Wynika to z faktu, iż w innych ze swoich dokumentów dotyczących CMV, NICE definiuje chorobę CMV jako zakażenie symptomatyczne CMV (ang. symptomatic infection). Z uwagi jednak na brak doprecyzowania ze strony autorów w dokumencie odnalezionej rekomendacji, zdecydowano się na zinterpretowanie infection jako bezobjawowego zakażenia CMV.

W rekomendacjach NICE i CADTH zwraca się głównie uwagę na dowody kliniczne sugerujące większą skuteczność maribawiru niż dotychczas stosowanych leków przeciwwirusowych u pacjentów z zakażeniem CMV. Autorzy rekomendacji NICE 2023 dodają, że dowody kliniczne obarczone są niepewnością ze względu na sposób przeprowadzenia badania, jednak ze względu na obecnie ograniczone możliwości leczenia oraz wyniki szacunków efektywności kosztowej, stosowanie maribawiru w leczeniu zakażenia CMV jest przez NICE zalecane.

Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Ze względu na istotne ograniczenia związane z punktami końcowymi badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency analitycy Agencji odstąpili od wykonania analizy farmakoekonomicznej. Oszacowano jednak roczny koszt terapii na podstawie danych o cenie hurtowej Livtency w Norwegii, pozyskanej z bazy EURYPID. Oszacowany roczny koszt leczenia wyniósł ok. ██████████. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Livtency, typowy przebieg leczenia zakłada jednorazową terapię trwającą 8 tygodni, jednak czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta, więc istnieje możliwość dłuższego/krótszego okresu leczenia lub powtórnego zastosowania leku, co mogłoby wiązać się ze zmianą kosztów. Oszacowano także koszty leczenia refundowanymi komparatorami – walgancyklowirem i letermowirem. Letermowir nie stanowił opcji, do której porównywano maribawir w badaniach klinicznych jednak uwzględniono tę substancję w szacowaniu kosztów, ponieważ jest wskazywany przez wytyczne i refundowany w Polsce w leczeniu CMV u pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Koszty inkrementalne w porównaniu do walgancyklowiru wyniosły ok. ██████████ a w porównaniu do letermowiru ok. ██████████. Należy jednak podkreślić, że wskazanie refundacyjne letermowiru obejmuje jedynie pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych, natomiast walgancyklowir jest opcją alternatywną tylko dla części ocenianego wskazania, tj. w terapii wyprzedzającej (ang. *pre-emptive treatment*).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono analizy farmakoekonomiczne wykonane przez CADTH i NICE. ICUR oszacowany przez CADTH wyniósł $\approx 1,2$ mln PLN/QALY; ICUR oszacowany przez NICE wyniósł ≈ 82 tys. PLN/QALY.

Odnaleziono także rekomendacje refundacyjne wydane przez NICE 2023 i CADTH 2022. Obie rekomendacje są warunkowo pozytywne. Zarówno NICE, jak i CADTH wskazują na zbyt wysoki koszt terapii maribawirem i konieczność jego obniżenia, co stanowi warunek do rekomendacji pozytywnej. W Szkocji, Francji, Niemczech i Ontario rekomendacje nie zostały wydane do czasu zakończenia prac nad niniejszym raportem.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Niska liczebność próby.
- Wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora.
- Brak porównania wyników w podziale na poszczególne substancje podawane w ramieniu kontrolnym.
- Brak zaślepienia.
- Definiowanie oporności (ang. *refractory*) niezgodne z przyjętymi na świecie standardami;
- Do protokołu badania wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów.
- Do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia.
- Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność.
- Zidentyfikowano liczne dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów.
- Testy stosowane w laboratorium centralnym wykazywały niższą czułość w stosunku do testów używanych w laboratoriach lokalnych.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było prowadzone w Polsce.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone ograniczeniami ze względu na możliwą zmienność liczby wykonywanych przeszczepów, szeroki zakres ryzyka zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie, wpływ zastosowania prewencji przed przeszczepem, szerokie wskazanie rejestracyjne, obejmujące zróżnicowaną populację; założenie, że wszyscy pacjenci zakażeni CMV po przeszczepie, którzy mogą kwalifikować się do leczenia, przejdą pełne leczenie ocenianą technologią w tym samym roku, w którym wykonano przeszczep.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

Roczny koszt terapii produktem leczniczym Livtency został oszacowany na ok. .

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewność szacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub narządu litego (SOT), z zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną z wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane). Potwierdzony brak wirerii CMV został zdefiniowany jako stężenie DNA CMV w osoczu mniejsze niż dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ), czyli <137 IU/mL.
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania (po przebyciu 8 tygodni leczenia).
- Inne punkty końcowe:
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane), a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania. Kontrola objawów zakażenia CMV została zdefiniowana jako ustąpienie lub poprawa postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej lub zespołu CMV u uczestników z objawami na początku badania lub brak objawów postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej lub zespołu CMV u uczestników bez objawów na początku badania.
 - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania (po przebyciu 8 tygodni leczenia), a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania.
 - Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV:
 - podczas pierwszych 8 tygodni leczenia;
 - w trakcie obserwacji (12. tygodni po zakończeniu 8. tygodni leczenia)
 - w dowolnym momencie badania, niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem 8 tygodni terapii.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane) – 55,7%;
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV (po przebyciu 8 tygodni leczenia) – 70,5%.
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane), a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania – 18,7%;
- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV na koniec 8. tygodnia badania (po przebyciu 8 tygodni leczenia), a następnie utrzymanie efektu leczenia w 16. tygodniu badania – 24,0%;
- Odsetek pacjentów z nawrotem wirerii CMV:
 - podczas pierwszych 8 tygodni leczenia – mniej niż 17,9%;
 - w trakcie obserwacji – mniej niż 38,6%;
 - w dowolnym momencie badania – mniej niż 56,5%.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Avery 2022	Avery R.K. et al., <i>Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial</i> , <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 2022;75(4):690–701.
Avery 2022 Supplement	Avery R.K. et al., <i>Supplement – Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial</i> , <i>CID</i> 2022;75(4):690–701.
Maertens 2019	Maertens J. et al., <i>Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation</i> , <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1136–47, DOI: 10.1056/NEJMoa1714656.
Papanicolaou 2019	Papanicolaou G.A. et al., <i>Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study</i> , <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 2019;68(8):1255–64.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2023	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Maribavir (Livtency®) Status</i> , http://www.awmsg.org/ [dostęp: 06.02.2023].
BTS 2022	British Transplantation Society, <i>UK Guideline on Prevention and Management of Cytomegalovirus (Cmv) Infection and Disease Following Solid Organ Transplantation</i> , 5 July 2022.
CADTH 2023	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Review Maribavir (Livtency)</i> , <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> , November 2023, Volume 3, Issue 1.
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Maribavir (Livtency)</i> , <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> , November 2022, Volume 2, Issue 11.
CED Ontario 2022	Committee to Evaluate Drugs, <i>Drug Submission Status: Maribavir</i> , Ontario, Ministry of Health Health Programs and Delivery Division, Updated: October 7, 2022.
ECIL 2017	Ljungman P. et al., <i>Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)</i> , <i>Lancet Infect Dis</i> 2019.
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär))</i> , Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, 2023.
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, <i>Décision n°2022.0016/DC/SEM du 19 janvier 2023 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit LIVTENCITY (maribavir) sur les dépenses de l'assurance maladie</i> , Fait le 19 janvier 2023.
IDCOP 2019	Razonable R.R. and Humar A., <i>Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice</i> , <i>Clinical Transplantation</i> . 2019;33:e13512.
Kotton 2018	Kotton C.N. et al., <i>The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation</i> , <i>Transplantation</i> June 2018, Volume 102, Number 6.
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics, <i>Maribavir (Livtency®)</i> . HTA ID: 22069, https://www.ncpe.ie/ [dostęp: 06.02.2023].
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant</i> , Technology appraisal guidance, 18 January 2023.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal Maribavir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant [ID3900]</i> , Committee Papers 2022.
Pokorska-Śpiewak 2016	Pokorska-Śpiewak M. i inni, <i>Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych</i> , <i>Przegl Epidemiol</i> 2016;70(2): 297–310.
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, <i>Medicines advice: Maribavir (Livtency)</i> , https://www.scottishmedicines.org.uk/ [dostęp: 06.02.2023].
Pozostałe publikacje	
Biomedtracker 2023	Cytomegalovirus (CMV) Infection (Antiviral), https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=411 [dostęp: 20.02.2023].
ChPL Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed	Charakterystyka Produktu Leczniczego Foscarnet sodium hexahydrate Tillomed.
ChPL Livtency	Charakterystyka Produktu Leczniczego Livtency. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 listopada 2022 r.
EPAR Livtency	European Medicines Agency, <i>CHMP assessment report Livtency</i> , EMA/792160/2022, 15 September 2022.
EudraVigilance 2023	EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [dostęp: 06.03.2023].
FAERS 2023	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 06.03.2023]
GBD 2019	Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 14.02.2023].

NBP 2023	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, Tabela nr 033/A/NBP/2023 z dnia 2023-02-16, https://www.nbp.pl [dostęp: 16.02.2023].
NFZ 2023	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki NFZ, https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 03.03.2023].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 21.02.2023].
Opinia 61/2019	AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 61/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Prevymis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Warszawa 2019 r.
ORP 38/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Warszawa 2016 r.
ORP 80/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2017 z dnia 27 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Warszawa 2017 r.
ORP 151/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 151/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Warszawa 2016 r.
ORP 152/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Warszawa 2016 r.
ORP 230/2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prevymis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9)</i> , Warszawa 2019 r.
ORP 293/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 293/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) w różnych wskazaniach</i> , Warszawa 2018 r.
POLTRANSPLANT 2022	Poltransplant, <i>Biuletyn informacyjny</i> , Nr 1 (31), 2022.
Rek Prezesa AOTMiT 10/2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań</i> , Warszawa 2019 r.
Rek Prezesa AOTMiT 62/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 62/2020 z dnia 23 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) w ramach programu lekowego "Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegom allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych"</i> , Warszawa 2020 r.
SRP 11/2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</i> , Warszawa 2019 r.
SRP 63/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) w ramach programu lekowego "Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegom allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych"</i> , Warszawa 2020 r.
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1 [dostęp: 14.02.2023].
URPL 2023	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/livtency [dostęp: 22.02.2023].
Vigiaccess 2023	WHO VigiAccess https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 06.03.2023].
NCT05137717	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137717?term=maribavir&draw=2&rank=1 [dostęp: 16.02.2023].
NCT05319353	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05319353?term=maribavir&draw=2&rank=2 [dostęp: 16.02.2023].
NCT05382104	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05382104?term=maribavir&draw=2&rank=3 [dostęp: 16.02.2023].
NCT04497883	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497883?term=maribavir&draw=2&rank=4 [dostęp: 16.02.2023].
NCT04131556	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04131556?term=maribavir&draw=2&rank=5 [dostęp: 16.02.2023].
NCT02775240	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775240?term=maribavir&draw=2&rank=6 [dostęp: 16.02.2023].
NCT01611974	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611974?term=maribavir&draw=2&rank=7 [dostęp: 16.02.2023].
NCT02927067	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927067?term=maribavir&draw=2&rank=8 [dostęp: 16.02.2023].

NCT02931539 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931539?term=maribavir&draw=2&rank=9> [dostęp: 16.02.2023].

NCT00223925 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00223925?term=maribavir&draw=2&rank=10> [dostęp: 16.02.2023].

NCT00411645 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411645?term=maribavir&draw=3&rank=11> [dostęp: 16.02.2023].

NCT00497796 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00497796?term=maribavir&draw=3&rank=12> [dostęp: 16.02.2023].

NCT00002373 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002373?term=maribavir&draw=3&rank=13> [dostęp: 16.02.2023].

NCT05576805 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576805?term=maribavir&draw=3&rank=14> [dostęp: 16.02.2023].

NCT05571137 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05571137?term=maribavir&draw=3&rank=15> [dostęp: 16.02.2023].

**Zarządzenie
Nr 1/2022/DSOZ
Prezesa NFZ
z dnia 03.01.2022 r.** Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 08.03.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Livtency – wybrane fragmenty

Disease or condition

Human Cytomegalovirus (CMV), also known as human herpes virus 5, is a double-stranded DNA virus in the herpesvirus family. Primary CMV infection may be asymptomatic or manifest as self-limited febrile illness in immunocompetent individuals. However, serious HCMV disease occurs almost exclusively in individuals with compromised or immature immune systems, including transplant recipients (...). Disease manifestations include retinitis, colitis, esophagitis, pneumonia, hepatitis, and meningoencephalitis. (...) CMV reactivation in immunocompromised patients including solid organ transplant (SOT) recipients and haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients is associated with serious disease and increased mortality risk. Moreover, CMV infection is associated with indirect effects including increased risk of secondary bacterial or fungal infections or graft-versus-host disease in HSCT recipients or allograft loss in SOT recipients. The initially proposed indication was as follows: "Treatment of adults with post-transplant cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease who are resistant and/or refractory to one or more prior therapy, including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet."

Epidemiology

Human cytomegalovirus (CMV) infection is common, with serologic evidence of prior infection in 40% to 100% of various adult populations. The risk of CMV infection is influenced by a number of factors, such as the CMV serostatus of the donor and recipient, the transplant types (SOT or HCST), the type of SOT organ transplanted, the net state of the host immunosuppression, and viral factors. Despite CMV prevention strategies (prophylaxis or preemptive therapy) in high-risk transplant populations, clinically significant CMV infection occurs in up to 35% of transplant patients (Boeckh et al., 2003; Legendre and Pascual, 2008). In the absence of prophylaxis or preemptive therapy the rate of CMV infection occurs in up to 40-80% (Ljungmann et al., 2011; Takenaka et al, 2015). Post-transplant CMV infection is associated with substantial morbidity, a higher mortality risk, and increased cost of care compared to transplant recipients who do not develop post-transplant CMV infection (Biron, 2006; Falagas et al., 1998; San Juan et al., 2008; Yoo et al., 2011). Untreated CMV pneumonia, for example, has a mortality rate of >50% among haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients (Boeckh et al., 1996; Konoplev et al., 2001). Ganciclovir resistance developed in 7% donor-positive/recipient-negative kidney, liver, and pancreas recipients who were prophylaxed with approximately 3 months of oral GCV (Limaye et al., 2000). Furthermore, refractory CMV infection, defined as detection of CMV for 2 or more weeks despite anti-CMV treatment, developed in 50% of HSCT recipients receiving standard anti-CMV therapy.

Biologic features

All antiviral agents currently used for treatment of CMV infection/disease target the viral DNA polymerase. Mechanisms of resistance to current anti-CMV drugs include gene mutations in viral genes encoding the UL97 Ser/Thr kinase and UL54 DNA polymerase. Thus, UL97 mutations impairing this phosphorylation (e.g. M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S and C603W) confer resistance to ganciclovir/valganciclovir. Mutations in UL54 can lead to resistance towards all currently available drugs.

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

CMV infection is defined as virus isolation or detection of viral proteins or nucleic acid in any body fluid or tissue specimen regardless of symptomatology whereas CMV disease is accompanied by clinical signs or symptoms. The clinical manifestations range from viraemia to CMV syndrome (fevers, malaise) to invasive disease (e.g. pneumonitis, colitis, pneumonitis, retinitis, hepatitis, esophagitis and meningoencephalitis). CMV disease typically occurs between Day 30 and Day 100 post-transplant (de la Hoz et al., 2002). There are two main methods used to diagnose CMV infection: the pp65 antigenaemia assay and real-time PCR. For proven CMV end-organ disease the presence of characteristic clinical symptoms and/or signs are required together with documentation of CMV in tissue from the relevant organ e.g. by histopathology, virus isolation, rapid culture, immunohistochemistry, or DNA hybridisation (Ljungman et al., 2017).

Management

Management of post-transplant CMV infection focuses on preventing disease progression and development of complications during the period of immunosuppression by reducing CMV viraemia to undetectable levels. The current standard of care involves empiric use of available anti-CMV agents such as ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, and cidofovir. However, with the exception of ganciclovir (...), none of these agents is authorised for treatment of CMV disease in transplant patients in the EU. The total exposure and duration of use of these agents,

relative to the period in which a transplant recipient is immunosuppressed and therefore at risk of breakthrough CMV infection/reactivation, could be limited in some patients due to their respective toxicities: bone marrow suppression caused by ganciclovir/valganciclovir and renal impairment caused by foscarnet or cidofovir (Boeckh et al., 2003; Ljungman et al., 2001; Reusser et al., 2002; Salzberger et al., 1997). The development of resistance to existing anti-CMV agents may be overcome or reduced (by increasing the dose [e.g., val/ganciclovir], decreasing immunosuppression, combining, or switching among the available antiviral drugs), and toxicity may be ameliorated (by administering growth factors to combat haematotoxicity or lowering the dose to minimise renal toxicity), some patients exhaust treatment options and ultimately lose their graft or die as a result of CMV infection or disease (Zafrani L. et al., 2009; Razonable, 2010).

11.2. Strategie wyszukiwania informacji

Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Livtency w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#4	#1 AND #2 AND #3	30
#3	"cytomegalovirus disease" OR "cytomegalovirus infection" OR "CMV disease" OR "CMV infection"	17 272
#2	maribavir OR Livtency	206
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 020 620

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Livtency w bazie Embase

Search number	Query	Results
#9	6 AND 7 AND 8	80
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	2 863 729
#7	(cytomegalovirus disease OR cytomegalovirus infection OR CMV disease OR CMV infection).af.	47 187
#6	(maribavir OR Livtency).af.	275
#5	clinical trials.af	497 227
#4	placebo.af	514 700
#3	controlled clinical trial.af	496 877
#2	randomized controlled trial.af.	1 023 012
#1	"random* ".af.	2 159 072

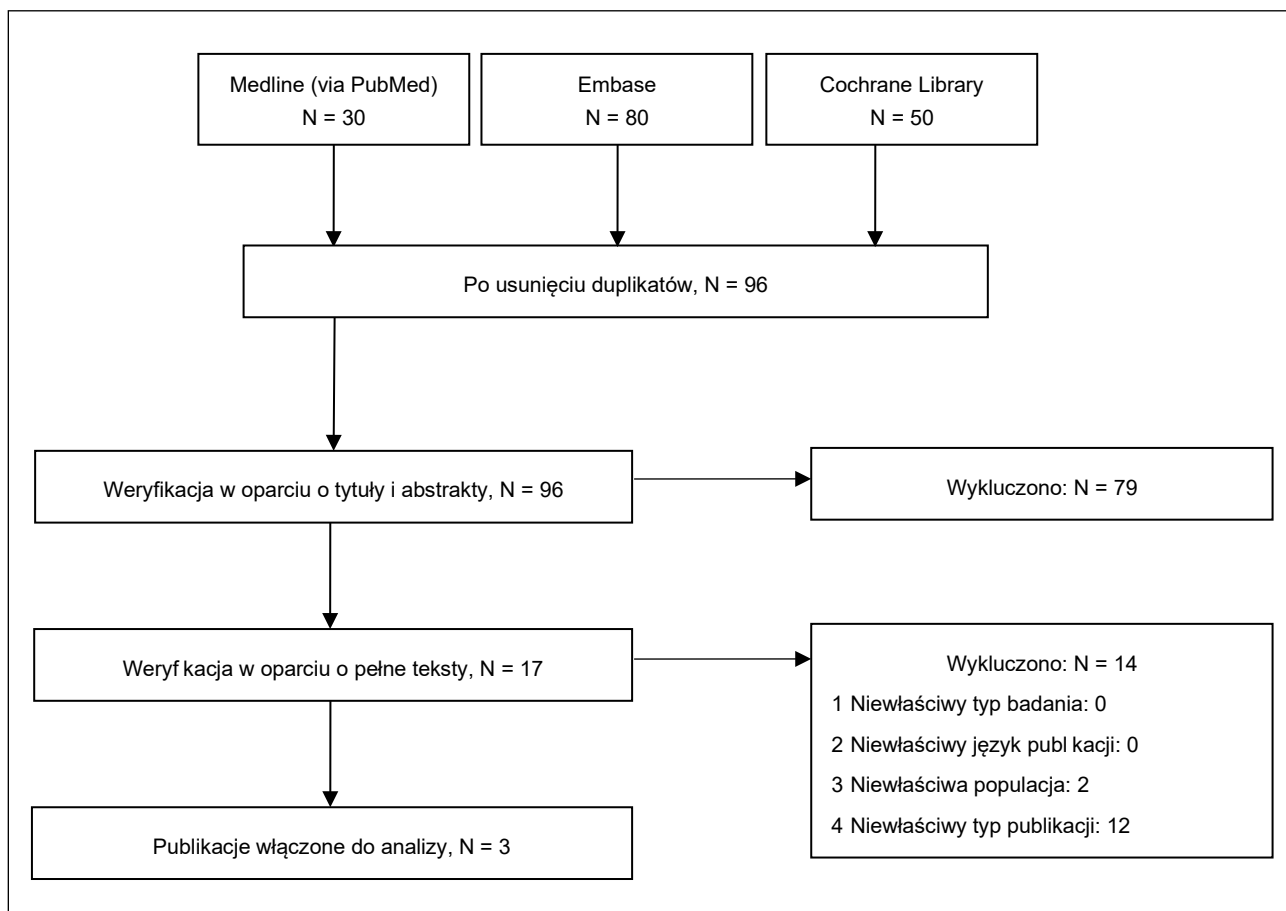
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Livtency w bazie Cochrane Library

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	50
#2	("cytomegalovirus disease" OR "cytomegalovirus infection" OR "CMV disease" OR "CMV infection"):ti,ab,kw	2 012
#1	(maribavir OR Livtency):ti,ab,kw	58

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagram selekcji badań



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Livtency

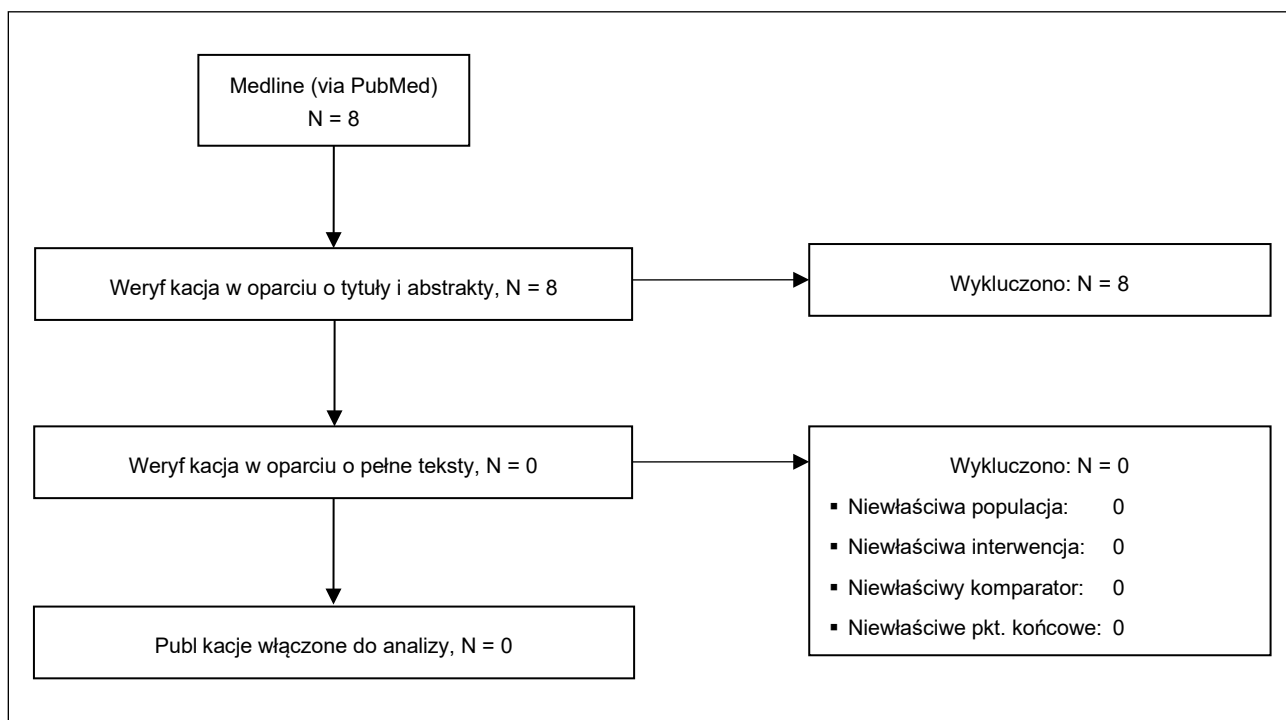
11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	(#1) AND (#2)	8
#2	(maribavir) OR (Livtency)	206
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 640 641

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych